

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7032428号

(P7032428)

(45)発行日 令和4年3月8日(2022.3.8)

(24)登録日 令和4年2月28日(2022.2.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/12 (2006.01)

C 0 7 D 231/12

C

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 403/04

C S P

請求項の数 2 (全50頁)

(21)出願番号 特願2019-552891(P2019-552891)
 (86)(22)出願日 平成30年3月29日(2018.3.29)
 (65)公表番号 特表2020-515557(P2020-515557
 A)
 (43)公表日 令和2年5月28日(2020.5.28)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/058056
 (87)国際公開番号 WO2018/178227
 (87)国際公開日 平成30年10月4日(2018.10.4)
 審査請求日 令和3年1月28日(2021.1.28)
 (31)優先権主張番号 62/479,493
 (32)優先日 平成29年3月31日(2017.3.31)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 A S T R A Z E N E C A A K T I E B
 O L A G
 スウェーデン国エスエー - 1 5 1 8 5
 セーデルティエ
 (74)代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74)代理人 100156144
 弁理士 落合 康
 (72)発明者 クレイグ・ステュワート
 英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシ
 ャー、マックルズフィールド、オルダリ
 ー・パーク、アストラゼネカ・アール・
 アンド・ディ

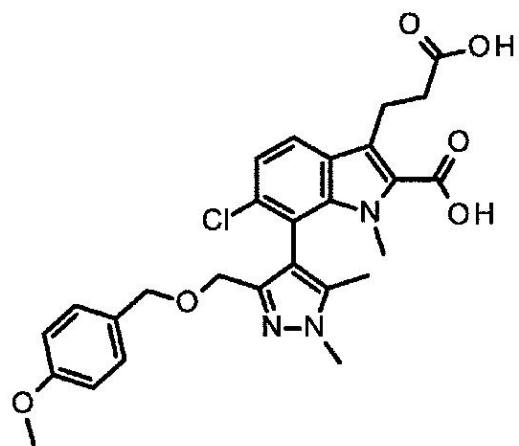
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 M C L - 1 阻害剤の合成

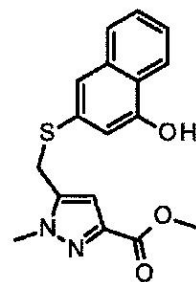
(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

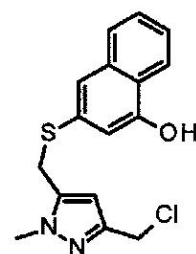
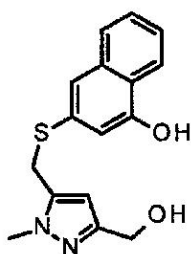
【化 1】



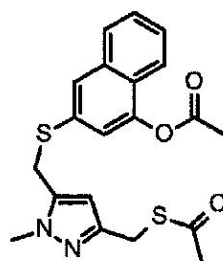
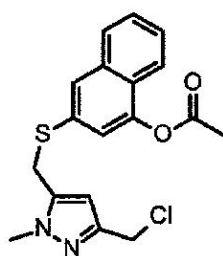
10



20



30



, 及び

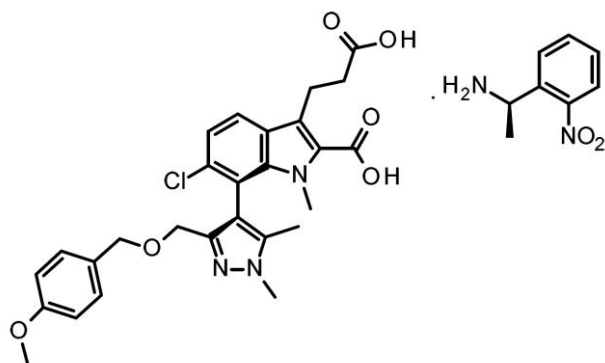
から選択される化合物、又はその塩。

【請求項 2】

40

50

【化 2】



10

である、請求項 1 に記載の化合物の塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

骨髄性細胞白血病 1 (Mcl-1) は、タンパク質の Bcl-2 ファミリーの重要な抗アポトーシス性メンバー、及び細胞生存の主要制御因子である。MCL1 遺伝子の増幅及び / 又は Mcl-1 タンパク質の過剰発現は複数のがんタイプにおいて観察されてきており、腫瘍発生に一般に関係していると見なされている。実際は、MCL1 は、ヒトのがんにおいて最も頻繁に増幅される遺伝子の 1 つである。多くの悪性腫瘍において、Mcl-1 は決定的な生存因子であり、種々の抗がん剤に対する薬剤耐性を媒介することが示されてきた。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

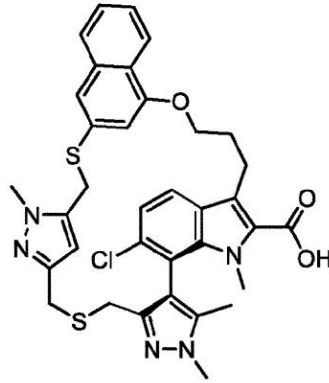
Mcl-1 は、アポトーシス促進タンパク質、例えば、Bim、Noxa、Bak、及び Bax に結合し、それらの細胞死誘発活性を中和することによって、細胞生存を促進する。Mcl-1 の阻害は、それによってこれらのアポトーシス促進タンパク質を放出し、生存のために Mcl-1 に依存する腫瘍細胞におけるアポトーシスの誘発をもたらすことが多い。したがって、Mcl-1 を治療的に標的とすることは、単独で又は他の治療と組み合わせ、多数の悪性腫瘍を処置し、多くのヒトがんにおいて薬剤耐性を克服する有望な戦略である。(Ra)-(+)-17-クロロ-5,13,14,22-テトラメチル-28-オキサ-2,9-ジチア-5,6,12,13,22-ペンタアザヘプタシクロ[2.7.7.1.1.4,7.0.1.1,15.0.1.6,21.0.2.0,24.0.3.0,35]オクタトリアコンタ-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-トリデカエン-23-カルボン酸(化合物 1 と称する)と化学的に命名される化合物:

30

40

50

【化 1】



化合物 1

10

は、下記でより詳細に記載するように強力な M c l - 1 阻害剤である。したがって、効率的な様式で化合物 1 を合成する新規な方法を開発することが必要とされている。

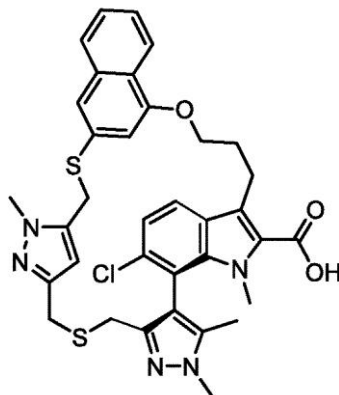
【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 3】

本明細書において提供するのは、化合物 1：

【化 2】

20



化合物 1

30

の合成のために有用なプロセス及び中間体である。

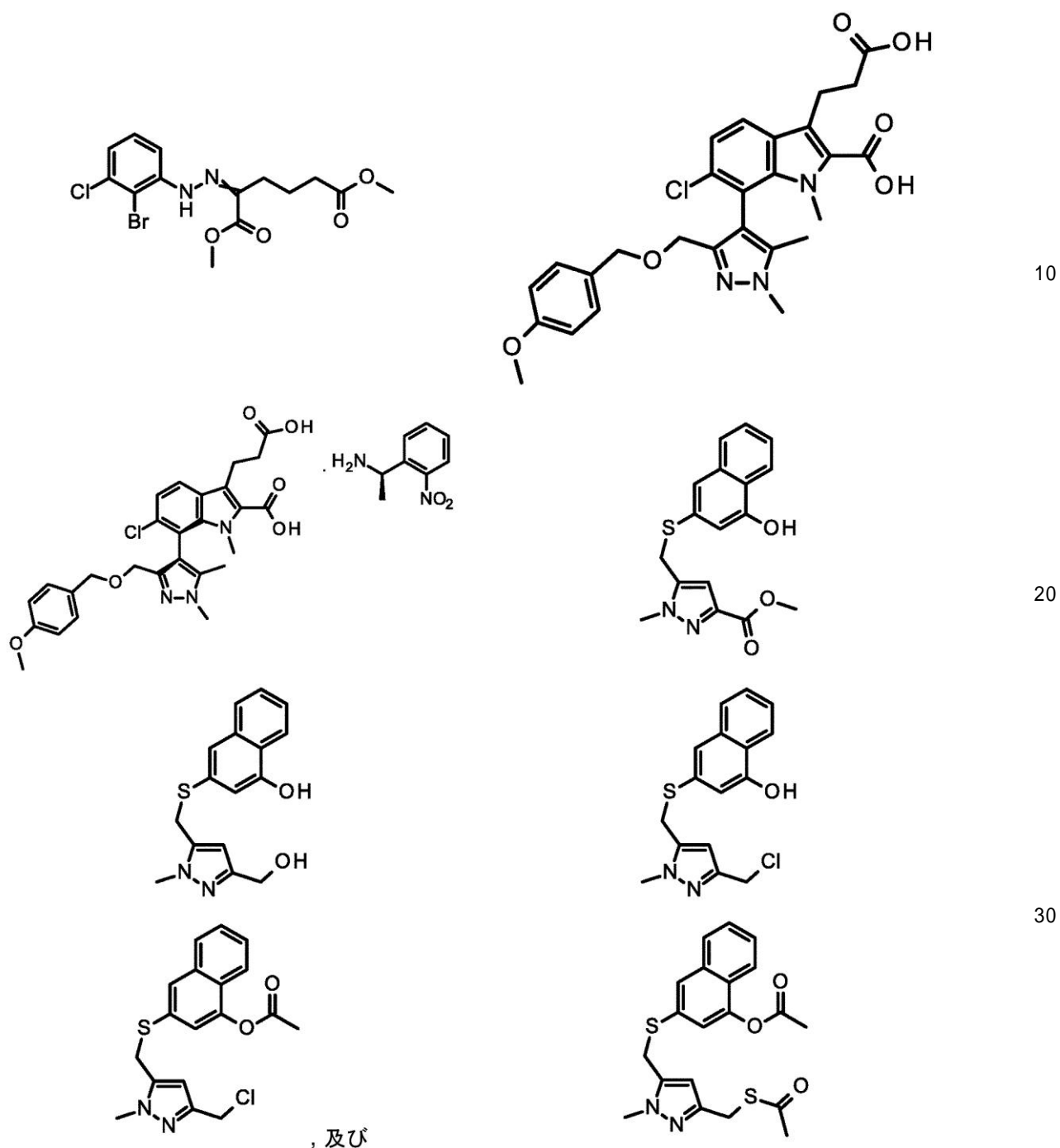
【 0 0 0 4】

一部の実施形態では、開示されているのは、下記の間mediate、及びその任意の塩、ならびにその合成である。

40

50

【化 3】



【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 5 】

【図 1】フォーム A (R_a) - 17 - クロロ - 5 , 13 , 14 , 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 12 , 13 , 22 - ペンタアザヘプタシクロ [27 . 7 . 1 . 14 , 7 . 011 , 15 . 016 , 21 . 020 , 24 . 030 , 35] オクタトリアコンタ - 1 (37) , 4 (38) , 6 , 11 , 14 , 16 , 18 , 20 , 23 , 29 , 31 , 33 , 35 - トリデカエン - 23 - カルボン酸一水和物の粉末 X 線回折図を例示する。

【図 2】フォーム A (R_a) - 17 - クロロ - 5 , 13 , 14 , 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 12 , 13 , 22 - ペンタアザヘプタシクロ [27 . 7 . 1 . 14 , 7 . 011 , 15 . 016 , 21 . 020 , 24 . 030 , 35] オ

クタトリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボン酸一水和物の示差走査熱量測定 (D S C) 及び熱重量分析 (T G A) トレースを例示する。

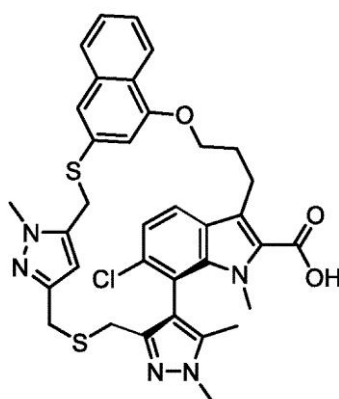
【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 6 】

一部の実施形態では、本明細書において提供するのは、(R_a) - (+) - 1 7 - クロロ - 5 , 1 3 , 1 4 , 2 2 - テトラメチル - 2 8 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 2 2 - ペンタアザヘプタシクロ [2 7 . 7 . 1 . 1 4 , 7 . 0 1 1 , 1 5 . 0 1 6 , 2 1 . 0 2 0 , 2 4 . 0 3 0 , 3 5] オクタトリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボン酸 (化合物 1) :

10

【化 4 】



化合物 1

20

の合成のために有用なプロセス及び中間体である。

【 0 0 0 7 】

化合物 1 は、以下の実施例 1 において例示するような強力な M c l - 1 阻害剤であり、血液悪性腫瘍、例えば、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫及び固形腫瘍、例えば、非小細胞肺癌 (N S C L C) 、小細胞肺癌 (S C L C) 、乳がん、神経芽細胞腫、前立腺がん、黒色腫、膵臓がん、子宮がん、子宮内膜がん及び結腸がんを含めたがんの処置において有用であり得る。化合物 1 の構造の複雑性によって、効率的な合成に到達することは、有望ながん処置として化合物 1 を開発することにおける重要な態様であり得る。

30

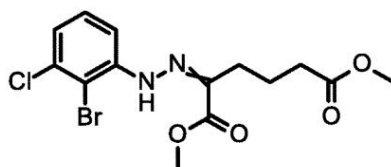
【 0 0 0 8 】

中間体

一部の実施形態では、開示されているのは、(E / Z) - ジメチル 2 - (2 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドラゾノ) ヘキサンジオエート (中間体 1) である。

40

【化 5 】



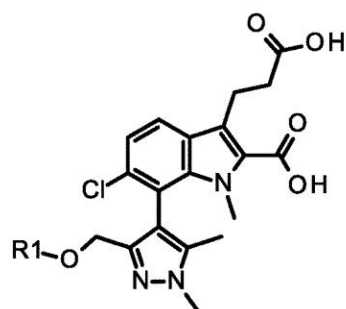
中間体 1

【 0 0 0 9 】

50

一部の実施形態では、開示されているのは、式 (d) の化合物：

【化 6】

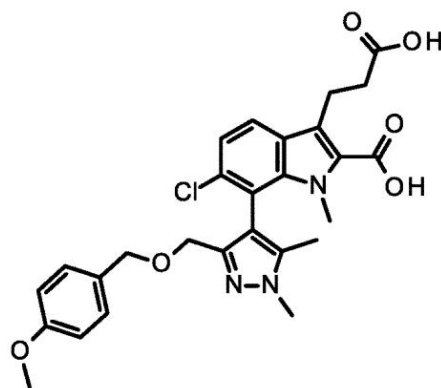


(d)

10

であり、式中、R 1 は、保護基又は水素である。一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (a) の化合物は、(±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (中間体 6) である。

【化 7】



中間体 6

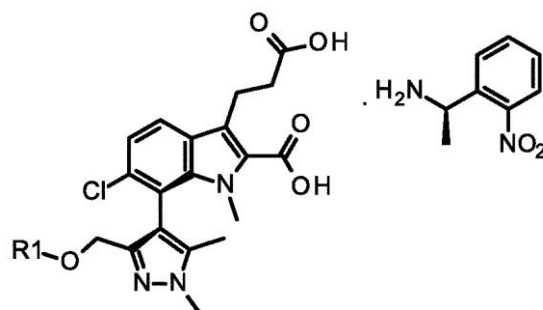
20

30

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態では、開示されているのは、式 (e) の化合物：

【化 8】



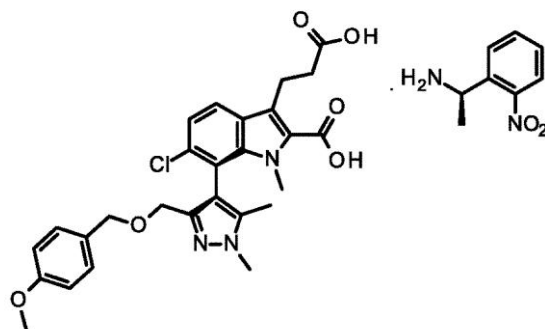
(e)

40

であり、式中、R 1 は、保護基又は水素である。一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (b) の化合物は、(R a) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (1 R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン (1 : 1 塩) (中間体 7) である。

50

【化 9】



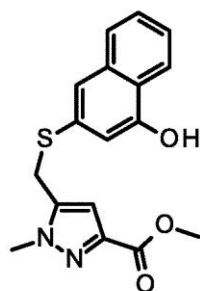
10

中間体 7

【0011】

一部の実施形態では、開示されているのは、メチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 12) である。

【化 10】



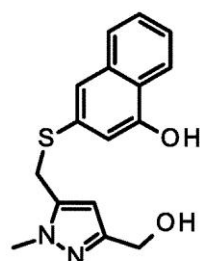
20

中間体 12

【0012】

一部の実施形態では、開示されているのは、3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13) である。

【化 11】



40

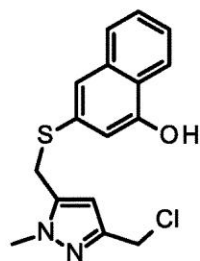
中間体 13

【0013】

一部の実施形態では、開示されているのは、3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 14) である。

50

【化 1 2】



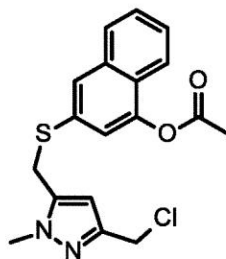
中間体 14

10

【0014】

一部の実施形態では、開示されているのは、3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 1 5) である。

【化 1 3】



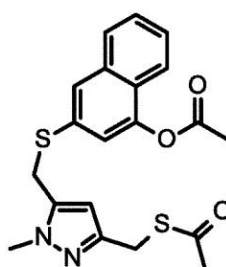
中間体 15

20

【0015】

一部の実施形態では、開示されているのは、3 - (((3 - ((アセチルチオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 1 6) である。

【化 1 4】



中間体 16

30

40

【0016】

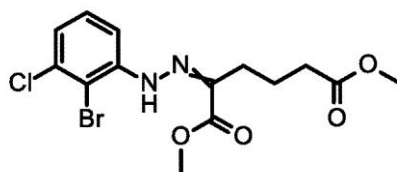
合成

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 酸性水溶液系中で 2 - ブロモ - 3 - クロロアニリンとメチル 2 - オキソシクロペンタン - 1 - カルボキシレートとジアゾ化剤とを接触させるステップと；(i i) メチル 2 - オキソシクロペンタン - 1 - カルボキシレート及び水性塩基を酸性水溶液系に加えるステップと；(i i i) このように得られたヒドラゾン単離するステップと；(i v) ヒドラゾンと酸性溶液とを接触させるステップと；(v) (E / Z) - ジメチル 2 - (2 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドラゾノ) ヘキサンジオエート (中間体 1) を単離するステップとを含む、(E / Z) - ジメ

50

チル 2 - (2 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドラゾノ) ヘキサンジオエート (中間体 1) :

【化 1 5】



中間体 1

10

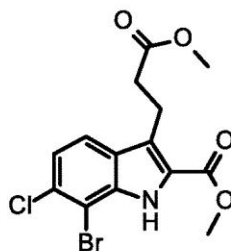
を合成する方法である。一部の実施形態では、ジアゾ化剤は、 NaNO_2 、 $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ 又は KNO_2 である。一部の実施形態では、ジアゾ化剤は、 NaNO_2 である。一部の実施形態では、酸性水溶液系は、プロトン酸及び水を含む。一部の実施形態では、プロトン酸は、塩酸である。一部の実施形態では、水性塩基は、酢酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又はリン酸カリウムである。一部の実施形態では、水性塩基は、酢酸カリウムである。一部の実施形態では、酸性溶液は、酸及びアルコールを含む。一部の実施形態では、酸性溶液は、濃硫酸及びメタノール、メタンスルホン酸及びメタノール、又は p - トルエンスルホン酸及びメタノールを含む。一部の実施形態では、酸性溶液は、濃硫酸及びメタノールを含む。

20

【0017】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) (E / Z) - ジメチル 2 - (2 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドラゾノ) ヘキサンジオエート (中間体 1) と酸性溶液とを接触させるステップと; (i i) メチル 7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 2) を単離するステップとを含む、メチル 7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 2) :

【化 1 6】



中間体 2

30

を合成する方法である。一部の実施形態では、酸性溶液は、酸及びアルコールを含む。一部の実施形態では、酸性溶液は、濃硫酸及びメタノール、メタンスルホン酸及びメタノール、又は p - トルエンスルホン酸及びメタノールを含む。一部の実施形態では、酸性溶液は、濃硫酸及びメタノールを含む。いくつかの実施形態では、中間体 2 を合成する方法は、中間体 2 を単離する前に、酸性溶液を加熱するステップをさらに含む。

40

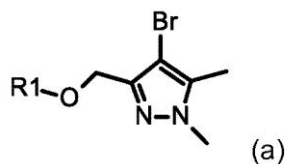
【0018】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 第 1 の溶媒の存在下でエチル 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートと還元剤とを接触させ、第 1 の溶液を形成するステップと; (i i) (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを単離するステップと; (i i i) 第 2 の溶媒の存在下で (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールと臭素化剤とを接触させ、(4 - ブロモ - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを形成させるステップと; (i v) (4 - ブロモ - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを単離

50

するステップと；(v)第3の溶媒中で(4-ブロモ-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノールと塩基、任意選択で相間移動触媒、及び保護基前駆体とを接触させるステップと；(v)式(a)の化合物を単離するステップとを含む、式(a)の化合物：

【化17】



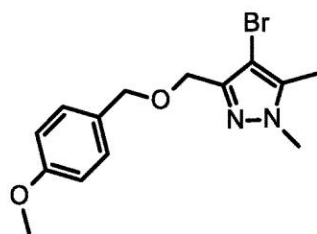
10

(式中、R1は、保護基又は水素である)を合成する方法である。一部の実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウム(LAH)、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAL)、水素化ホウ素リチウム(LiBH4)、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red-Al(登録商標))及び水素化ホウ素ナトリウム(NaBH4)から選択される。一部の実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウムである。一部の実施形態では、第1の溶媒は、トルエン、THF、2-メチルテトラヒドロフラン、MTBE、メタノール、エタノール及びジエチルエーテルから選択される。一部の実施形態では、第1の溶媒は、テトラヒドロフランである。一部の実施形態では、第2の溶媒は、テトラヒドロフランである。一部の実施形態では、臭素化剤は、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(DBDMH)である。一部の実施形態では、臭素化剤は、N-ブロモスクシンイミドである。一部の実施形態では、塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム又は水素化カリウムである。一部の実施形態では、相間移動触媒、例えば、Bu4N・HSO4又は塩化ベンジルトリメチルアンモニウムが使用される。一部の実施形態では、塩基は、水酸化カリウムであり、相間移動触媒は、重硫酸テトラブチルアンモニウムである。一部の実施形態では、保護基前駆体は、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンである。一部の実施形態では、R1は、p-メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式(a)の化合物は、4-ブロモ-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール(中間体3)である。

20

30

【化18】



中間体3

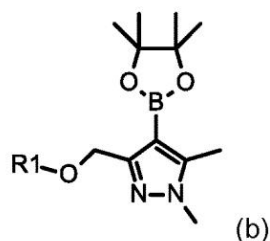
40

【0019】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i)溶媒の存在下で式(a)の化合物とメタル化剤とを接触させるステップと；(ii)2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを加えるステップと；(iii)酸性溶媒溶液を加えるステップと；(iv)式(b)の化合物を単離するステップとを含む、式(b)の化合物：

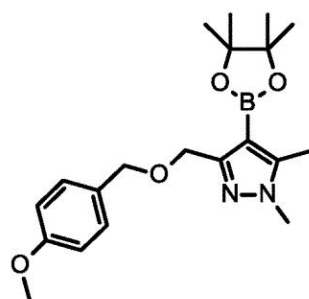
50

【化 1 9】



(式中、R 1 は、保護基又は水素である)を合成する方法である。一部の実施形態では、メタル化剤は、n - ブチルリチウムである。一部の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランである。一部の実施形態では、酸性溶媒溶液は、酢酸及びトルエンを含む。一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (a) の化合物は、4 - プロモ - 3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (中間体 3) である。一部の実施形態では、式 (b) の化合物は、3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (中間体 4) である。

【化 2 0】

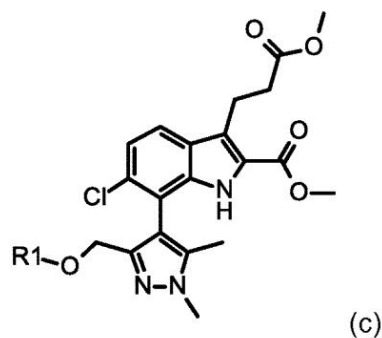


中間体 4

【 0 0 2 0】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 塩基及び溶媒の存在下で式 (b) の化合物とメチル 7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 2) とパラジウム触媒とを接触させるステップと；(i i) 式 (c) の化合物を単離するステップとを含む、式 (c) の化合物：

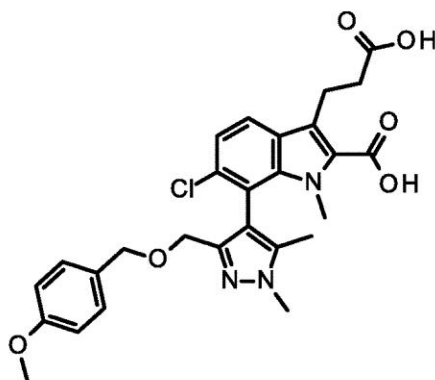
【化 2 1】



(式中、R 1 は、保護基又は水素である)を合成する方法である。一部の実施形態では、パラジウム触媒は、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 、ビス (ジ - t e r t - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) 及び 1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジク

一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (c) の化合物は、(±) - メチル 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 5) である。一部の実施形態では、式 (d) の化合物は、(±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (中間体 6) である。

【化 2 4】

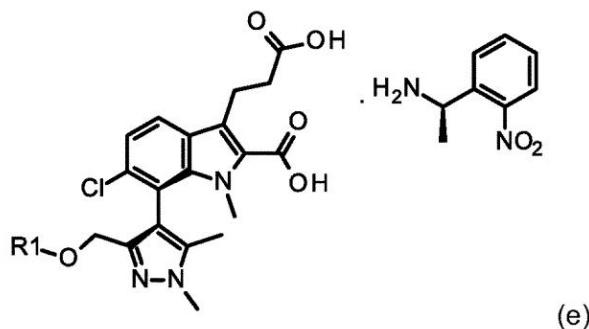


中間体 6

【 0 0 2 3】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 塩基及び溶媒の存在下で式 (d) の化合物と (1 R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン塩酸塩とを接触させるステップと；(i i) 式 (e) の化合物を単離するステップとを含む、式 (e) の化合物：

【化 2 5】

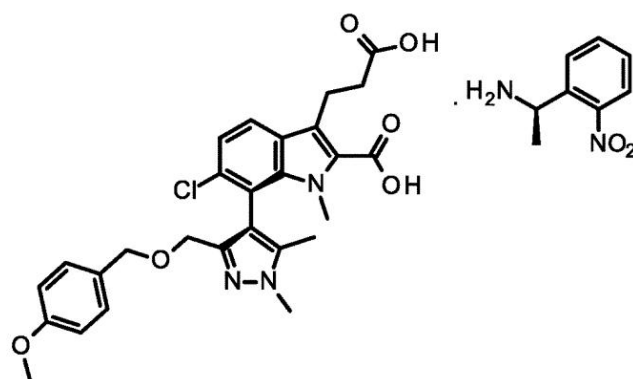


(e)

(式中、R 1 は、保護基又は水素である) を合成する方法である。一部の実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンである。一部の実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、溶媒は、水、T H F、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、メチルエチルケトン又はこれらの組合せである。一部の実施形態では、溶媒は、水、エタノール又はこれらの組合せである。一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (d) の化合物は、(±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (中間体 6) である。一部の実施形態では、式 (e) の化合物は、(R a) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (1 R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミ

ン（１：１塩）（中間体７）である。

【化２６】

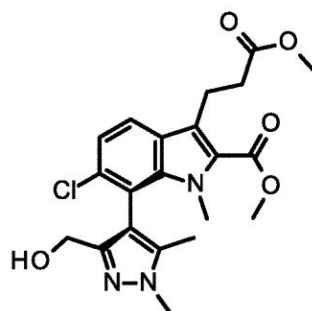


中間体 7

【００２４】

一部の実施形態では、開示されているのは、（i）第１の溶媒の存在下で式（e）の化合物と酸とを接触させるステップと；（ii）式（e）の化合物の遊離酸成分を単離するステップと；（iii）第２の溶媒中で遊離酸をメチル化剤又はメタノールで処理するステップと；（iv）任意選択で第３の溶媒中で保護基を除去するステップと；（v）（Ra）-メチル 6-クロロ-7-（3-（ヒドロキシメチル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（3-メトキシ-3-オキソプロピル）-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート（中間体 8）を単離するステップとを含む、（Ra）-メチル 6-クロロ-7-（3-（ヒドロキシメチル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（3-メトキシ-3-オキソプロピル）-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート（中間体 8）：

【化２７】



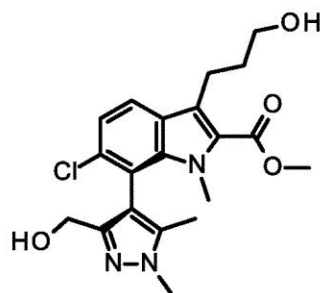
中間体 8

を合成する方法である。一部の実施形態では、式（e）の化合物は、Ra）-3-（2-カルボキシエチル）-6-クロロ-7-（3-（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-（1R）-1-（2-ニトロフェニル）エタンアミン（１：１塩）（中間体 7）である。一部の実施形態では、第１の溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン又はこれらの組合せである。一部の実施形態では、メチル化剤は、DMF-DMAである。一部の実施形態では、第２の溶媒は、トルエンである。一部の実施形態では、第３の溶媒は、メタノールである。一部の実施形態では、保護基は、塩化アセチルによって除去される。一部の実施形態では、保護基は、メタノール中の塩化アセチルによって除去される。一部の実施形態では、保護基は、酸、例えば、メタノールとの塩化アセチルの反応によって in situ で形成された塩酸によって除去される。

【００２５】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒の存在下で (R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 8) と還元剤とを接触させるステップと; (ii) (R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 9) を単離するステップを含む、(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 9) :

【化 2 8】



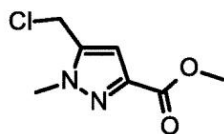
中間体 9

を合成する方法である。一部の実施形態では、還元剤は、ジイソブチルアルミニウムヒドリドである。一部の実施形態では、溶媒は、THF、ヘキサン又はこれらの組合せである。

【0026】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒の存在下でジメチル 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3, 5 - ジカルボキシレートと還元剤とを接触させるステップと; (ii) メチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレートを単離するステップと; (iii) メチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレートと塩素化剤とを接触させるステップと; (iv) メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 10) を単離するステップを含む、メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 10) :

【化 2 9】



中間体 10

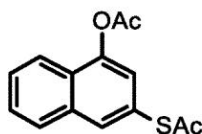
を合成する方法である。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール及び 2 - メチルテトラヒドロフランの混合物である。一部の実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素リチウムである。一部の実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムである。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、水、2 - メチルテトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド、DCM、THF、シクロペンチルメチルエーテル、アセトニトリル又はこれらの混合物である。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール及び 2 - メチルテトラヒドロフランの混合物である。

【0027】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中で 4 - ヒドロキシナフタレン -

2 - スルホン酸ナトリウムとトリフェニルホスフィン及びヨウ素とを接触させるステップと； (i i) 3 - メルカプトナフタレン - 1 - オールを単離するステップと； (i i i) アミン塩基及び求核性触媒の存在下で 3 - メルカプトナフタレン - 1 - オールとアシル化剤とを接触させるステップと； (i v) 3 - (アセチルチオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 1 1) を単離するステップとを含む、 3 - (アセチルチオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 1 1) ；

【化 3 0】



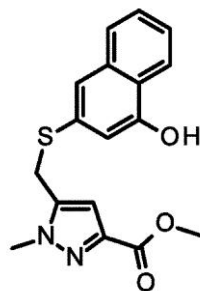
中間体 11

を合成する方法である。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルである。一部の実施形態では、アシル化剤は、無水酢酸又は塩化アセチルである。一部の実施形態では、アシル化剤は、無水酢酸である。一部の実施形態では、アミン塩基は、トリエチルアミン、ピリジン又はジイソプロピルエチルアミンから選択される。一部の実施形態では、アミン塩基は、トリエチルアミンである。一部の実施形態では、求核性触媒は、4 - ジメチルアミノピリジン、ピリジン及び N - メチルイミダゾールから選択される。一部の実施形態では、求核性触媒は、4 - ジメチルアミノピリジンである。

【0028】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 塩基及び溶媒の存在下で 3 - (アセチルチオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 1 1) とメチル 5 - ((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 1 0) とを接触させるステップと； (i i) 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 1 2) を単離するステップとを含む、メチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 1 2) ；

【化 3 1】



中間体 12

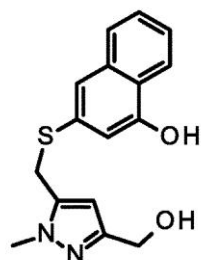
を合成する方法である。一部の実施形態では、塩基は、炭酸カリウム、水酸化リチウム、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びナトリウムエトキシドから選択される。一部の実施形態では、塩基は、炭酸カリウムである。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、水及びこれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、溶媒は、メタノールである。

【0029】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中でメチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 1 2) と還元剤とを接触させるステップと； (i i) 3 - (((3

- (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13) を単離するステップとを含む、3 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13) :

【化 3 2】



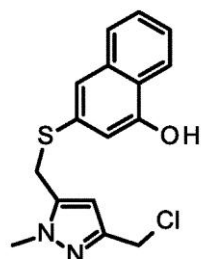
中間体 13

を合成する方法である。一部の実施形態では、還元剤は、ジイソブチルアルミニウムヒドリドである。一部の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフラン、ヘキサン又はこれらの組合せである。

【0030】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 3 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13) と塩素化剤とを接触させるステップと; (ii) 3 - ((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 14) を単離するステップとを含む、3 - ((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 14) :

【化 3 3】



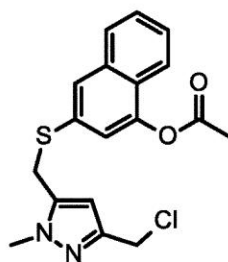
中間体 14

を合成する方法である。一部の実施形態では、溶媒は、THF、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド及びこれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、溶媒は、ジメチルホルムアミドである。一部の実施形態では、塩素化剤は、メタンスルホニルクロリド又は塩化チオニルである。一部の実施形態では、塩素化剤は、メタンスルホニルクロリドである。一部の実施形態では、ステップ(i)は、塩化リチウムをさらに含む。

【0031】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中で 3 - ((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 14) と無水酢酸、任意選択でアミン塩基、及び求核性触媒とを接触させるステップと; (ii) 3 - ((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 15) を単離するステップとを含む、3 - ((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5

-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体15):
【化34】



中間体15

10

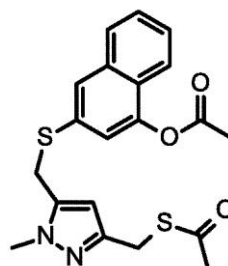
を合成する方法である。一部の実施形態では、アミン塩基は、トリエチルアミンである。一部の実施形態では、求核性触媒は、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルイミダゾール又はピリジンから選択される。一部の実施形態では、求核性触媒は、4-ジメチルアミノピリジンである。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルである。

【0032】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i)溶媒中で3-(3-(3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体15)とチオ酢酸カリウムとを接触させるステップと; (ii)3-(3-(3-(アセチルチオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体16)を単離するステップとを含む、3-(3-(3-(アセチルチオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体16):

20

【化35】



中間体16

30

を合成する方法である。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルである。

【0033】

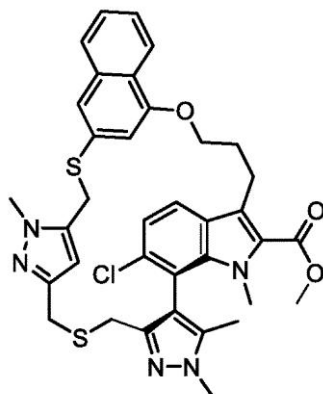
一部の実施形態では、開示されているのは、(i)非プロトン性塩基及び溶媒の存在下で(R_a)-メチル6-クロロ-7-(3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体9)とスルホニル化剤とを接触させ、第1の溶液を形成させるステップと; (ii)ヨウ化物塩を第1の溶液に加えるステップと; (iii)メチル6-クロロ-7-[3-(ヨードメチル)-1,5-ジメチル-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-3-(3-メチルスルホニルオキシプロピル)インドール-2-カルボキシレートを単離するステップと; (iv)メタノール中で3-(3-(3-(アセチルチオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体16)とナトリウムメトキシドとを接触させ、第2の溶液を形成させるステップと; (v)メチル6-クロロ-7-[3-(ヨードメチル)-1,5-ジメチル-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-3-(3-メチルスルホニルオキシプロピル)インドール-2-カルボキシレートを第2の溶液を加えるステッ

40

50

ブと；(vi)(Ra)-(+) - メチル 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラ
 メチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタ
 シクロ[27.7.1.14, 7.011, 15.016, 21.020, 24.030
 , 35] オクタトリアコンタ - 1(37), 4(38), 6, 11, 14, 16, 18,
 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボキシレート を単離す
 るステップとを含む、(Ra)-(+) - メチル 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 -
 テトラメチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザ
 ヘプタシクロ[27.7.1.14, 7.011, 15.016, 21.020, 24.
 030, 35] オクタトリアコンタ - 1(37), 4(38), 6, 11, 14, 16,
 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボキシレート
 【化 36】

10



中間体 17

20

を合成する方法である。一部の実施形態では、非プロトン性塩基は、ジイソプロピルエチ
 ルアミン又は N - メチルモルホリンである。一部の実施形態では、非プロトン性塩基は、
 ジイソプロピルエチルアミンである。一部の実施形態では、スルホニル化剤は、メタンス
 ルホニル無水物、メタンスルホニルクロリド及び p - トルエンスルホン酸無水物から選択
 される。一部の実施形態では、スルホニル化剤は、メタンスルホニル無水物である。一部
 の実施形態では、溶媒は、非プロトン性溶媒である。一部の実施形態では、非プロトン性
 溶媒は、テトラヒドロフランである。一部の実施形態では、ヨウ化物塩は、ヨウ化リチウ
 ムである。

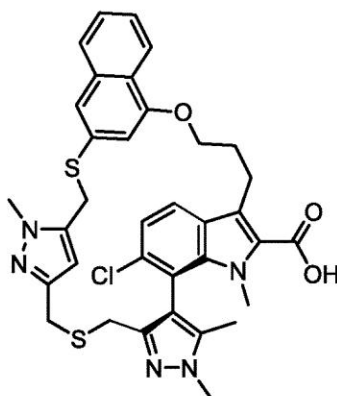
30

【0034】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中で (Ra)-(+) - メチル 1
 7 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5
 , 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタシクロ[27.7.1.14, 7.011,
 15.016, 21.020, 24.030, 35] オクタトリアコンタ - 1(37),
 4(38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリ
 デカエン - 23 - カルボキシレートとエステル加水分解試薬とを接触させるステップと、
 (ii) (Ra)-(+) - 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラメチル - 28
 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタシクロ[27
 .7.1.14, 7.011, 15.016, 21.020, 24.030, 35] オク
 タトリアコンタ - 1(37), 4(38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23,
 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボン酸を単離するステップを含む、
 化合物 1：

40

【化 3 7】



化合物 1

を合成する方法である。一部の実施形態では、エステル加水分解試薬は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムから選択される水酸化物塩基である。一部の実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、DMSO、水及びこれらの組合せから選択される。

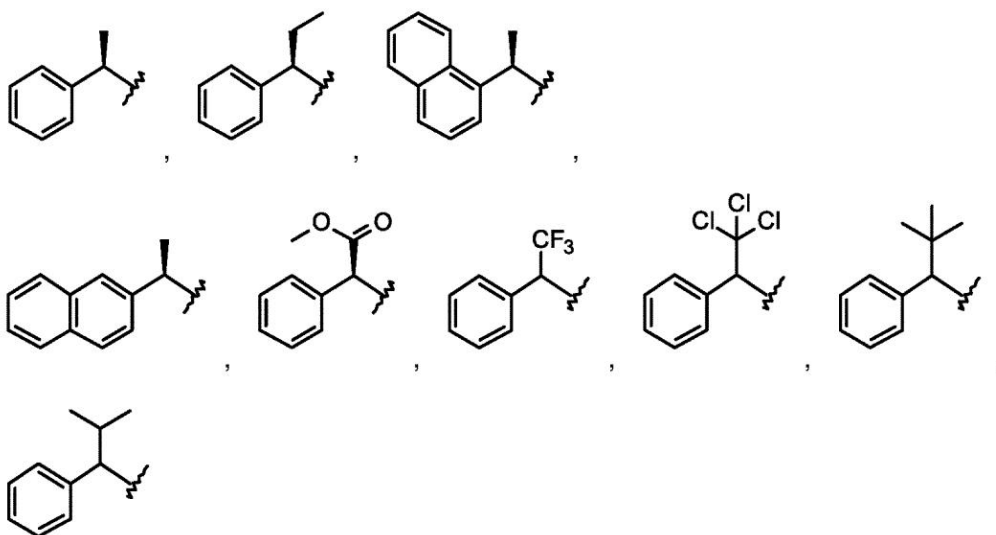
【0035】

用語「単離する」は、反応混合物から所望の化合物を得るための任意の適当な方法を意味する。用語「単離する」は、抽出、濾過、乾燥、結晶化、蒸発、クロマトグラフィー（例えば、HPLC、カラムクロマトグラフィー）、金属スカベンジングなどを含む。用語「単離する」は、反応混合物から精製されていない及び精製された化合物を得るための方法を含む。一部の実施形態では、化合物が精製されていないか、又は溶媒から取り出されていないにも関わらず、化合物を、抽出によって反応混合物から単離することができ、反応における次のステップを進めることができる。当業者は反応混合物から所望の化合物を単離する適当な手段を決定することができる。

【0036】

用語「保護基」は、ヒドロキシル保護基、例えば、ベンジル、p-メトキシベンジル（PMB）、テトラヒドロピラニル（THP）、p-メトキシフェニル（PMP）及びt-ブチルジメチルシリル（TBDMS）、

【化 3 8】



などを含む。当業者は、過度の実験なしに適当なヒドロキシル保護基を同定することができる。

【 0 0 3 7 】

用語「保護基前駆体」は、所望の部分に保護基を加える試薬を含む。一部の実施形態では、保護基前駆体は、ヒドロキシル保護基前駆体、例えば、塩化ベンジル、4 - メトキシフェノール、ブロモメチルピラゾール、ジヒドロピラン、p - メトキシフェノール、クロロメチルピラゾール、t - ブチルジメチルクロロシラン、t - ブチルジメチルクロロシラン及び1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼンである。当業者は、過度の実験なしに適切な保護基前駆体を容易に同定することができる。

【 0 0 3 8 】

用語「還元剤」は、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリドなどを含む。

10

【 0 0 3 9 】

用語「溶媒」は、無極性溶媒、非プロトン性溶媒及びプロトン性溶媒を含む。用語「無極性溶媒」は、ペンタン、シクロペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、tertアミルメチルエーテル、ジクロロメタン及びメチルエチルケトンを含む。用語「非プロトン性溶媒」は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジメチルアセトアミド及びジメチルスルホキシドを含む。用語「プロトン性溶媒」は、n - ブタノール、イソプロピルアルコール、n - プロパノール、エタノール、メタノール、酢酸及び水を含む。一部の実施形態では、溶媒は、上記の溶媒のいずれかの組合せを含み得る。当業者は、特定の反応のための適切な溶媒又は溶媒の組合せをごく普通に決定することができる。

20

【 0 0 4 0 】

用語「臭素化剤」は、1, 3 - ジブromo - 5, 5 - ジメチルヒダントイン (DBDMH) 及びN - ブロモスクシンイミド (NBS) を含む。

【 0 0 4 1 】

用語「ジアゾ化剤」は、亜硝酸ナトリウム (NaNO_2)、亜硝酸カルシウム ($\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$) 及び亜硝酸カリウム (KNO_2) を含む。

【 0 0 4 2 】

用語「メタル化剤」は、n - ブチルリチウム (n - BuLi) を含む。

30

【 0 0 4 3 】

用語「エステル加水分解剤」は、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化カリウム (KOH)、水酸化リチウム (LiOH)、塩化ナトリウム (NaCl) 及びヨウ化リチウム (LiI) を含む。

【 0 0 4 4 】

用語「塩基」は、酢酸カリウム (KOAc)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、リン酸カリウム (K_3PO_4)、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (NaHMDS)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (LiHMDS)、水素化ナトリウム (NaH)、t - ブチルアンモニウムビスルフェート、n - ブチルリチウム、t - ブチルリチウム (t - BuLi)、マグネシウム、亜鉛、水酸化リチウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、ナトリウムアミド (NaNH_2)、カリウム t - ブトキシド、ピリジン、トリエチルアミン (TEA)、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、ナトリウムメトキシド (NaOMe) 及びナトリウムエトキシド (NaOEt) を含む。用語「塩基」はまた、塩基性相間移動触媒、例えば、重硫酸テトラブチルアンモニウム ($\text{Bu}_4 \cdot \text{HSO}_4$)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、ポリエチレングリコール及びその誘導体、18 - クラウン - 6 及び他のクラウンエーテルを含む。

40

【 0 0 4 5 】

用語「酸」は、塩酸 (HCl)、硫酸 (H_2SO_4)、p - トルエンスルホン酸 (p - T

50

s O H)、メタンスルホン酸及び酢酸を含む。一部の実施形態では、酸は、濃縮されている。

【 0 0 4 6 】

用語「アルコール」は、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、イソブタノール及びt - ブチルアルコールを含む。

【 0 0 4 7 】

用語「還元剤」は、水素化アルミニウムリチウム (L A H)、ボラン - 硫化ジメチル錯体、ボラン - テトラヒドロフラン錯体、ジイソブチルアルミニウムヒドريد (D I B A L)、水素化ホウ素リチウム (L i B H ₄)、水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (R e d - A l (登録商標)) 及び水素化ホウ素ナトリウム (N a B H ₄) を含む。

10

【 0 0 4 8 】

用語「メチル化剤」は、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル及びジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (D M F - D M A) を含む。

【 0 0 4 9 】

用語「アシル化剤」は、無水酢酸及び塩化アセチルを含む。

【 0 0 5 0 】

用語「求核性触媒」は、ジメチルアミノピリジン (D M A P)、ピリジン及びN - メチルイミダゾールを含む。

【 0 0 5 1 】

用語「アミン塩基」は、トリエチルアミン、ピリジン及びジイソプロピルエチルアミンを含む。

20

【 0 0 5 2 】

用語「スルホニル化剤」は、トシル酸無水物、メタンスルホニルクロリド、p - トルエンスルホニルクロリド及びメタンスルホニル無水物を含む。

【 0 0 5 3 】

用語「ヨウ化物塩」は、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム及びヨウ化カリウムを含む。

【 0 0 5 4 】

一部の実施形態では、用語「パラジウム触媒」は、1, 1' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド、[1, 1' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (P d 1 8 8、P d C l ₂ (d t b p f))、(R) - (-) - 4, 1 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - [2 . 2] - パラシクロファン (R - P h a n e p h o s)、(S) - (-) - 4, 1 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - [2 . 2] - パラシクロファン (S - P h a n e p h o s)、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (X P h o s - G 3 - パラダサイクル、X P h o s - P d - G 3)、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (R u P h o s - G 3 - パラダサイクル、R u P h o s - P d - G 3)、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (R u P h o s - G 3 - パラダサイクル、R u P h o s - P d - G 3)、[(2 - ジ - シクロヘキシルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (B r e t t P h o s - G 3)、t B u X P h o s - P d - G 3、[(2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (t B u X P h o s - G 3)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 及びビス (ジ - t e r t - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) を

30

40

50

含む。

【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、化合物 1 は、スキーム I ~ V I I :

【 化 3 9 】

スキーム I

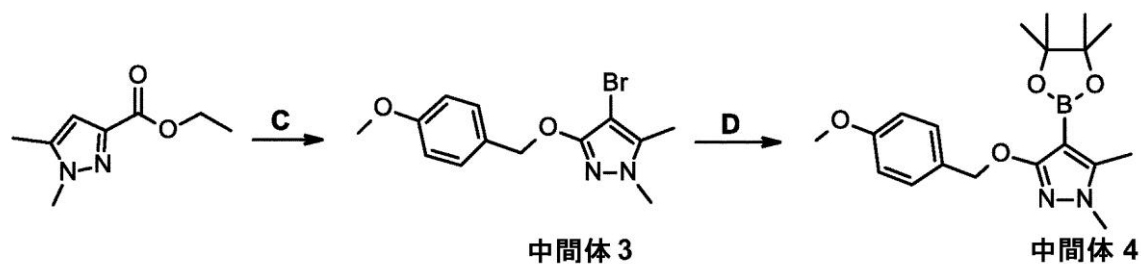


A = i) NaNO_2 、 HCl 水溶液 ; ii) メチル 2 - オキソシクロペンタン - 1 - カルボキシレート、 KOAc 水溶液 ; iii) H_2SO_4 、 MeOH

B = H_2SO_4 、 MeOH

【 化 4 0 】

スキーム II



C = i) LiAlH_4 、 THF ; ii) NBS 、iii) PMBCl 、 KOH 、 Bu_4N
 HSO_4 、 THF

D = i) $n\text{-BuLi}$ 、 THF ; ii) $i\text{-PrOBPin}$

10

20

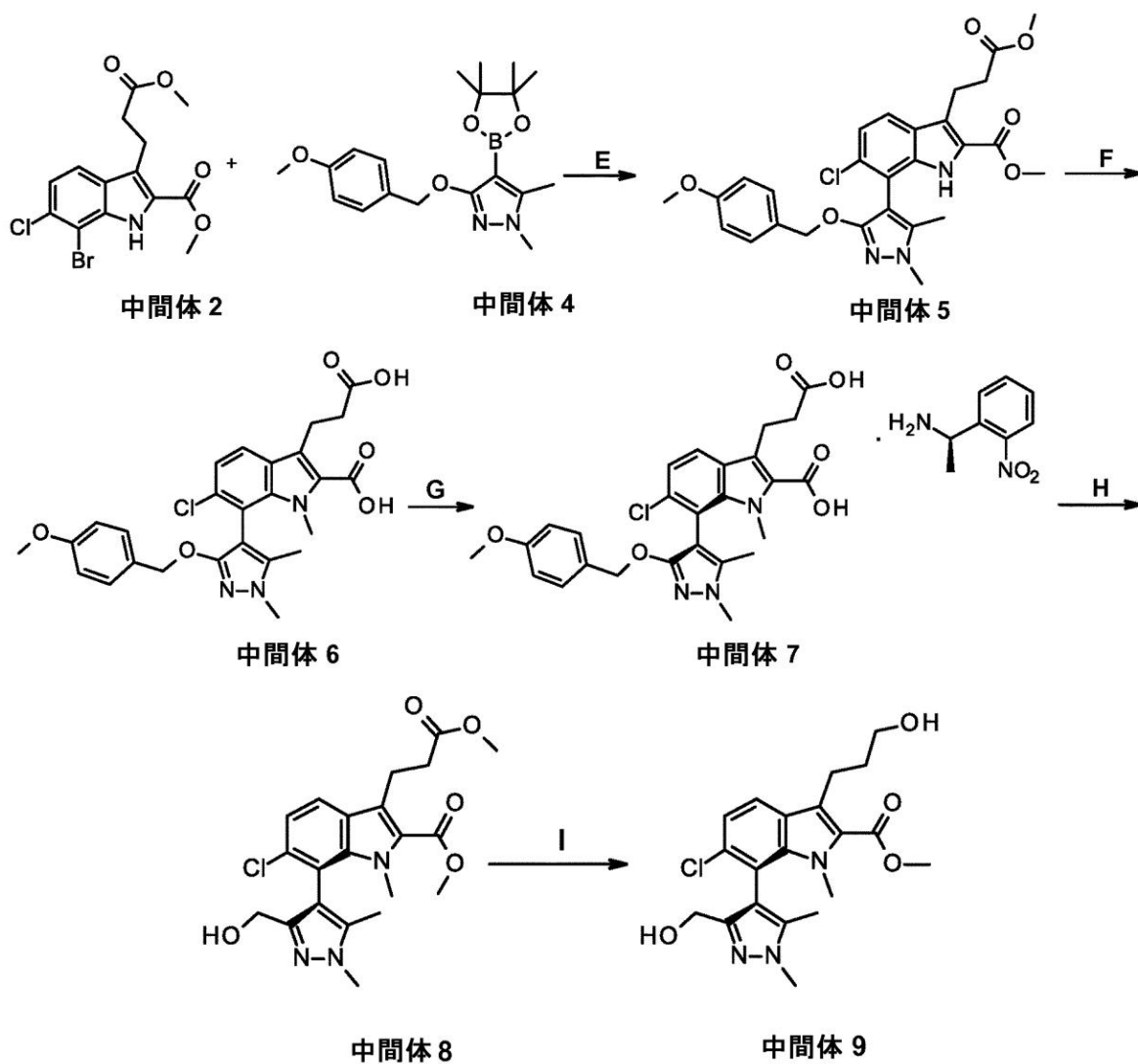
30

40

50

【化 4 1】

スキーム III



E = Pd (ジ - t - B P F) Cl₂、K₂CO₃、1, 4 - ジオキサン、H₂O

F = i) DMF - DMA、PhMe; ii) NaOH水溶液、MeOH

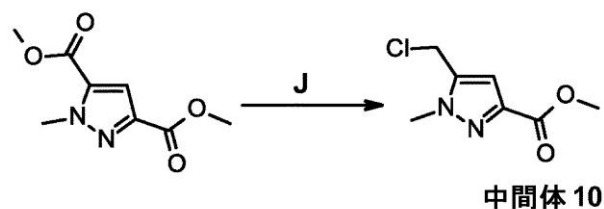
G = (1R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン塩酸塩、NaOH、EtOH、H₂O

H = i) HCl水溶液、PhMe、THF; ii) DMF - DMA、PhMe; iii) AcCl、MeOH

I = iBu₂AlH、THF

【化 4 2】

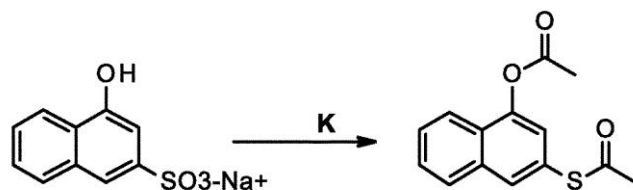
スキーム IV



J = i) NaBH₄、MeOH、MeTHF

【化 4 3】

スキーム V

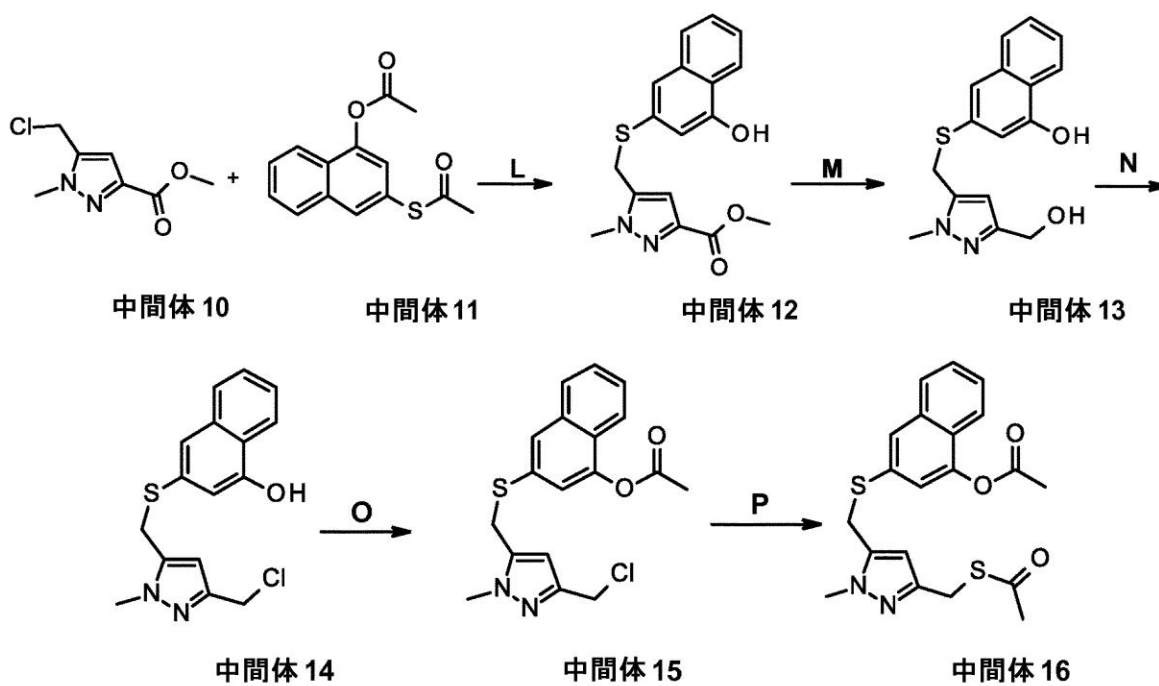


中間体 11

$\text{K} = \text{i) PPh}_3, \text{I}_2, \text{MeCN}; \text{ii) Ac}_2\text{O, Et}_3\text{N, DMAP}$

【化 4 4】

スキーム VI



$\text{L} = \text{K}_2\text{CO}_3, \text{MeOH}$

$\text{M} = i\text{-Bu}_2\text{AlH, THF}$

$\text{N} = \text{MeSO}_2\text{Cl, LiCl, DMF}$

$\text{O} = \text{Ac}_2\text{O, DMAP, MeCN}$

$\text{P} = \text{KSAc, MeCN}$

10

20

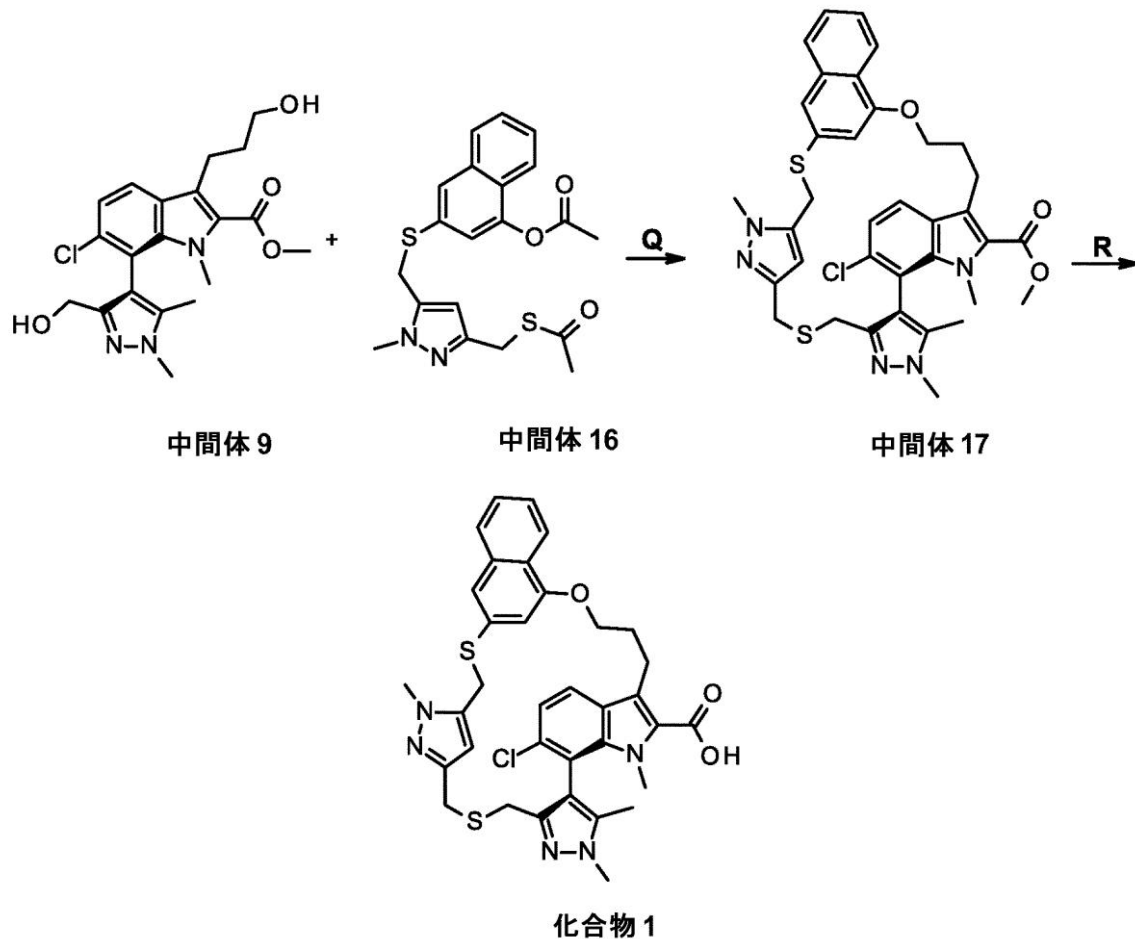
30

40

50

【化 4 5】

スキーム VII



Q = i) 中間体 9、 $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$ 、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$; ii) LiI 、 MeCN ; iii) 別々の槽において、中間体 16、 NaOMe 、 MeOH ; iv) iii) からの溶液を MeCN 中の ii) からの化合物に加える; v) 熱い DMSO 中への添加
 R = NaOH 、 DMSO 、 EtOH 、 H_2O
 に記載のように合成し得る。

【実施例】

【0056】

本開示の態様は、本開示のある特定の化合物及び中間体の調製、ならびに本開示の化合物を使用するための方法を詳細に記載する下記の非限定的実施例を参照することによりさらに定義することができる。材料及び方法の両方に対する多くの修正は、本開示の範囲を逸脱することなく実施することができることは当業者には明らかであろう。

【0057】

他に断りのない限り、

(i) 全ての合成は、他に記述しない限り、周囲温度にて、すなわち、 $17 \sim 25$ の範囲で、及び不活性ガス、例えば、窒素の雰囲気下で行った;

(ii) 蒸発は、ロータリーエバポレーションによって、又は減圧下で Genevac 設備もしくは Biotage v10 エバポレーターを利用して行った;

(iii) シリカゲルクロマトグラフィー精製は、自動式 Novasep Hipersep (登録商標) 又は $\text{Teledyne Isco CombiFlash}$ (登録商標) Rf 又は $\text{Teledyne Isco CombiFlash}$ (登録商標) Companion (登録商標) システム (Kromasil (登録商標) $60-10\text{-SIL}$ シリカ ($10\text{ }\mu\text{m}$ の粒子、 60 の孔径) を使用して充填された、もしくは事前充填された Redi

Sep Rf Gold (商標) シリカカラム (20 ~ 40 μm 、球形粒子) を使用した)、Grace Resolv (商標) カートリッジ (Davisil (登録商標) シリカ) 又は Silicycle カートリッジ (40 ~ 63 μm) 上で行った。

(iv) キラル分析クロマトグラフィーは、UV 検出を伴う Waters X5 SFC-MS、又は UV 及び ELS-D 検出を伴う Waters UPC2 SFC-MS、又は UV 検出を伴う Agilent 1100 HPLC システム上で行った。

(v) 提示される場合、収率は、必ずしも達成可能な最大値ではない；

(vi) 一般に、単離された化合物の構造を、NMR 分光法によって確認した；NMR 化学シフト値は、溶媒残留ピークを内部標準として使用して、デルタスケールで測定した [プロトン磁気共鳴スペクトルは、QCI クリオプローブを取り付けた Bruker Ultrashield Avance III 500 MHz 分光計、BBFO プローブを取り付けた Bruker Ultrashield Avance III 400 MHz 分光計、Bruker Avance 500 (500 MHz)、Bruker Avance 400 (400 MHz)、Bruker Avance 300 (300 MHz) 又は Bruker DRX (300 MHz) 機器を使用して決定した]；測定は、他に特定しない限り 27 にて行った；下記の略語を使用した：s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重項；dd、二重線の二重線；ddd、二重線の二重線の二重線；bs、幅広いシグナル。

(vii) 一般に、単離された化合物はまた、1 mL / 分の流量で 1.50 分に亘る 97 % A + 3 % B から 3 % A + 97 % B の溶媒系 (出発条件に戻る平衡化などを伴う総操作時間、1.70 分) (ここで、A = 水中の 0.1 % ギ酸もしくは 0.05 % トリフルオロ酢酸 (酸性処理のため) 又は水中の 0.1 % 水酸化アンモニウム (塩基性処理のため) であり、B = アセトニトリルである) を使用して、Waters SQ 又は QDa 質量分析計を取り付けた Waters UPLC を使用した液体クロマトグラフィー (カラム温度、30 又は 40、UV = 220 ~ 300 nm 又は 210 ~ 400 nm 又は 190 ~ 400 nm、質量スペクトル = ポジティブ / ネガティブスイッチングを伴う ESI) に従って質量分析法によって特性決定した。酸性分析のために、使用したカラムは、Waters Acquity HSS T3 (1.8 μm 、2.1 \times 50 mm もしくは 2.1 \times 30 mm)、又は Waters Acquity BEH C18 (1.7 μm 、2.1 \times 50 mm もしくは 2.1 \times 30 mm) であり、中間 pH 分析のために、Waters Acquity BEH C18 (1.7 μm 、2.1 \times 50 mm) カラムを使用し、塩基性分析のために、使用したカラムは、Waters Acquity BEH C18 (1.7 μm 、2.1 \times 50 mm もしくは 2.1 \times 30 mm) であった。代わりに、1.5 分に亘る 2 ~ 98 % B の溶媒グラジエント (出発条件に戻る平衡化などを伴う総操作時間、2 分) を使用したが、ここで、A = 水中の 0.1 % ギ酸であり、B = アセトニトリル中の 0.1 % ギ酸である (酸性処理のため) か、又は A = 水中の 0.1 % 水酸化アンモニウムであり、B = アセトニトリルである (塩基性処理のため)。代わりに、3.6 分に亘る 92 % A + 5 % B + 3 % C から 7 % A + 90 % B + 3 % C、又は 90 % A + 5 % B + 5 % D から 5 % A + 90 % B + 5 % D の溶媒グラジエント (出発条件に戻る平衡化などを伴う総サイクル時間、5.1 分) を使用したが、ここで、A = 水であり、B = アセトニトリルであり、C = 水中の 1 % TFA であり、D = 水中の 250 mM の酢酸アンモニウムである；報告する分子イオンは、他に特定しない限り、[M + H]⁺ に対応する；複数の同位体パターンを有する分子 (Br、Cl など) について、報告値は、他に特定しない限り、最も高い強度で得られるものである。

(viii) 一般に、化合物の純度重量 % は、定量的条件下でのプロトン NMR によって、適切な内部参照標準 (例えば、1, 2, 4, 5 - テトラクロロ - 3 - ニトロベンゼン、マレイン酸又は安息香酸ベンジル) に対して決定した。

(ix) ラージスケール反応は、熱伝達ジャケットを取り付け、適当な補助設備を備えた反応器において行った；

(x) 下記の略語を使用した：

10

20

30

40

50

MeCN アセトニトリル

aq. 水溶液

conc. 濃縮された

DCM ジクロロメタン

ジ - t - BPF 1, 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン

DIBAH ジイソブチルアルミニウムヒドリド

DMAPI 4 - ジメチルアミノピリジン

DMF N, N - ジメチルホルムアミド

DMF - DMA N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

DMSO ジメチルスルホキシド

10

e. e. 鏡像体過剰率

ES エレクトロスプレーモード

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

IPA イソプロピルアルコール

LAH 水素化アルミニウムリチウム

MS 質量分析法

MTBE メチルtert - ブチルエーテル

NBS N - ブロモスクシンイミド

NMR 核磁気共鳴

PMB 4 - メトキシベンジル

20

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

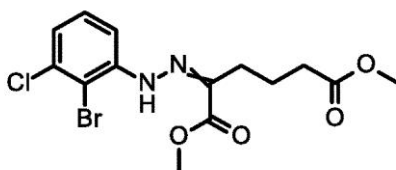
UPLC 超高速液体クロマトグラフィー

wt % 重量パーセント

【0058】

中間体 1 : (E/Z) - ジメチル 2 - (2 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドラゾノ) ヘキサンジオエート

【化 46】



30

2 - ブロモ - 3 - クロロアニリン (2.00 kg、9.69 mol)、塩酸 (36 重量%、4.85 L、58.1 mol) 及び水 (5 L) の混合物を、1 時間攪拌した。このように得られた溶液を 0 に冷却し、次いで、NaNO₂ (702 g、10.2 mol) の水 (2.4 L) 溶液を 1 時間に亘り 0 ~ 5 にて徐々に加えた。1 時間攪拌した後、0 ~ 5 にてメチル 2 - オキソシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (1.38 kg、9.69 mol) を徐々に加えた。次いで、KOAc (13.3 kg、136 mol) の水 (20 L) 溶液を徐々に加えた。このように得られた溶液を、0 ~ 5 にてさらに 45 分間反応させた。次いで、溶液を DCM で 3 回抽出した (抽出毎に 12 L)。合わせた有機抽出物をブライン (10 L) で洗浄し、次いで、濃硫酸 (4.75 kg、48.5 mol) の MeOH (3.1 kg) 溶液を含有する別の反応器に投入した。このように得られた溶液を、10 ~ 20 にて 3 時間反応させた。溶液を約 8 L に濃縮し、次いで、MeOH (サイクル毎に 18 L) の添加及び減圧下での溶媒の留去 (サイクル毎に 18 L) の 2 サイクルを完了した。このように得られたスラリーを 0 ~ 10 に冷却し、1 時間攪拌し、次いで、濾過した。固体を MeOH (2 x 2 L) で洗浄し、次いで、オープンにおいて減圧下乾燥させ、(E/Z) - ジメチル 2 - (2 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドラゾノ) ヘキサンジオエート、(中間体 1、3.3 kg、94 重量%、82%) を得た; m

40

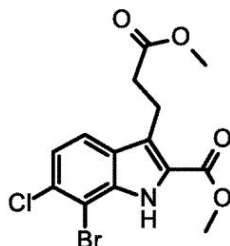
50

m/z (ES⁺)、 $[M+H]^+ = 391$ 。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d, 27 °C) 1.98 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.05 (dd, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 12.48 (bs, 1H)。

【0059】

中間体2：メチル7-ブロモ-6-クロロ-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

【化47】



10

(E/Z)-ジメチル2-(2-(2-ブロモ-3-クロロフェニル)ヒドラゾノ)ヘキサジオエート(中間体1、3.3 kg、93.7重量%、7.9 mol)の濃硫酸(8.4 kg、84 mol)及びMeOH(26 L)溶液を、80 °Cにて72時間撹拌した。反応混合物を0 °Cに冷却した。このように得られた固体を濾過によって集め、MeOH(2 L)で洗浄し、次いで、真空オープンにおいて40 °Cにて乾燥させ、2.5 kgの固体を得た。固体を概ね同じスケールで同様に調製された別の3バッチと合わせ、13.6 kg(93.7重量%、32.5 mol)の出発材料に由来する全部で11.9 kgの精製されていない生成物を得た。

20

【0060】

精製されていない生成物の半分を、撹拌したMeOH(36 L)に加えた。混合物を65 °Cに加熱し、このように得られた溶液を65 °Cにて1時間保持し、その後、0 °Cに冷却した。このように得られたスラリーを0 °Cにて1時間撹拌し、次いで、濾過した。濾過ケーキをMeOH(3 L)で洗浄し、真空オープンにおいて40 °Cにて乾燥させた。これを残存する材料で繰り返し、材料を合わせ、9.7 kgの固体を得た。3.7 kgのこれを活性炭(0.74 kg)、DCM(3.4 L)及びMeOH(34 L)と混合し、スラリーを65~70 °Cに1時間加熱した。スラリーを55 °Cに冷却し、濾過した。濾過ケーキをDCM(10 L)で洗浄し、次いで、合わせた濾液を、溶媒を真空下で留去することによって約8 Lに濃縮した。MeOH(10 L)の添加及び真空下での溶媒の留去(10 L)の2サイクルを完了し、次いで、このように得られたスラリーを、残存する固体からの他の同様に調製したスラリーと合わせた。合わせたスラリーを0 °Cに冷却し、1時間撹拌し、その後、濾過した。濾過ケーキをMeOH(3 L)で洗浄し、40 °Cの真空オープン中で乾燥させ、メチル7-ブロモ-6-クロロ-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体2、9.4 kg、97.7重量%、76%)を得た； m/z (ES⁺)、 $[M+H]^+ = 374$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) 2.60 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 11.62 (bs, 1H)。

30

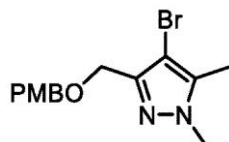
40

【0061】

中間体3：4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール

50

【化 4 8】



LAH (THF 中 1.05 M、15.0 kg、17.4 mol) を、攪拌したエチル 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (5.33 kg、31.7 mol) の THF (10.7 L) 溶液に 4 ~ 23 にて 1.5 時間に亘り徐々に加え、それに続いて THF (1.0 L) を加えた。30 分後、溶液を 15 に冷却し、次いで、冷却する一方で、水 (0.66 L、37 mol) の THF (1.9 L) 溶液を、20 分に亘り徐々に加えた。次いで、NaOH 水溶液 (15 重量%、0.66 L、2.8 mol)、それに続いて水 (2.0 L) を数分に亘り加えた。このように得られたスラリーを 4 ~ 11 にて 20 分間攪拌し、次いで、吸引下で濾過した。集めた固体を THF (洗浄毎に 10.7 L) で 4 回洗浄し、(1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを集めた濾液中の溶液として得た。

【0062】

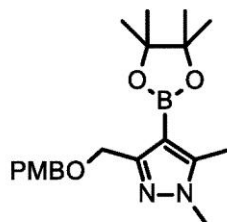
反応器を、1 M の HCl、水及び THF ですすぎ、その後、濾液を投入して戻した。3 ポーションの NBS (ポーション毎に 1.82 kg、99.4 重量%、全体で 30.6 mol) を溶液に投入し、ポーションの間に 19 ~ 27 にて 7 ~ 8 分間、次いで、その後 21 ~ 28 にて 45 分間攪拌した。次いで、Na₂SO₃ (0.81 kg、99 重量%、6.4 mol)、NaOH (水中 50 重量%、4.6 kg、57 mol) 及び水 (16 L) から調製した溶液を加え、このように得られた混合物を 25 ~ 26 にて 10 分間攪拌した。層を分離し、下層を THF (16 L) で洗浄した。上層を合わせ、蒸発乾固させ、(4 - ブロモ - 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを固体として得た。

【0063】

この精製されていない (4 - ブロモ - 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを、THF (18.8 L) に再溶解し、攪拌しながら 50 まで加熱し、次いで、重硫酸テトラブチルアンモニウム (0.32 kg、0.95 mol)、1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (5.4 L、97.6 重量%、40 mol) 及び THF (2.8 L) ライン洗浄液を加えた。KOH (水中 45 重量%、13.7 L、159 mol) を、激しく攪拌した混合物に 47 ~ 57 にて 45 分に亘り徐々に加え、その後、55 ~ 50 にて 4 時間攪拌を続けた。次いで、混合物を 20 に冷却し、攪拌しながら 63 時間保持した。混合物を 50 に再加熱し、水 (18.7 L) を加え、混合物を 10 分間攪拌した。下層を除去し、反応器中に残存している溶液を 20 に冷却した。4 - ブロモ - 3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル - 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (0.01 kg、0.03 mol) を結晶化シードとして、それに続いてヘプタン (32 L) を徐々に 45 分に亘り加え、この時間の間、結晶化が開始した。スラリーを攪拌しながら 20 にて 30 分間保持し、その後、さらなるヘプタン (22 L) を 45 分に亘り徐々に投入し、0 に冷却した。17 時間後、さらなるヘプタン (11 L) を加えた。0 にてさらに 1 時間後、スラリーを吸引下で濾過した。濾過ケーキを、ヘプタン (17 L) 及び THF (4.3 L) の冷却した (0) 混合物で洗浄し、次いで、40 の真空オープン中で乾燥させ、4 - ブロモ - 3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル - 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (中間体 3、8.78 kg、96 重量%、82%) を得た; m/z (ES⁺)、[M+H]⁺ = 325。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆, 27) 2.22 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.87 - 6.93 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H)。

【0064】

中間体 4 : 3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール
 【化 4 9】



10

ブチルリチウム (ヘキサン中 15 重量%、7.27 kg、17.3 mol) を、撹拌した 4 - プロモ - 3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (中間体 3、5.27 kg、96 重量%、15.6 mol) の THF (43 L) スラリーに -73 ~ -66 にて 1.5 時間に亘り徐々に加えた。このように得られた溶液を、-77 ~ -66 にて 1.7 時間かき混ぜ、次いで、2 - イソプロポキシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (3.4 L、16 mol) を、15 分に亘り加え、それに続いて THF (3.0 L) によるライン洗浄を行った。溶液を -77 ~ -63 にて 1.5 時間かき混ぜ、次いで、酢酸 (0.89 L、16 mol) のトルエン (25.3 L) 溶液を、-77 ~ -58 にて 15 分に亘り徐々に加えた。次いで、混合物を 20 に温め、その後、加熱し、67 ~ 82 (大気圧) にて溶媒 (48 L) を留去した。混合物を 65 に冷却し、水 (25.5 L) を加え、混合物を 10 分間撹拌した。下層を除去し、次いで、さらなる溶媒 (25.4 L) を 72 ~ 119 にて留去した (大気圧; 最終蒸気温度 108)。このように得られた溶液を 40 に冷却し、ヘプタン (50.6 L) で 10 分に亘り希釈し、この時間の間に混合物を 21 に冷却し、自発的結晶化が開始した。次いで、3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (29 g) を、やはりシードとして加えた。スラリーを概ね 21 にて 0.6 時間かき混ぜ、概ね -5 に 1.5 時間に亘り冷却し、次いで、その温度にて一晚 (18 時間) 保持した。スラリーを吸引下で濾過し、次いで、濾過ケーキを冷たい (約 0) ヘプタンで洗浄し、その後、40 の真空オーブンにおいて乾燥させ、3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (中間体 4、4.50 kg、99 重量%、77%) を得た; m/z (ESI⁺)、 $[M+H]^+ = 373$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27) 1.23 (s, 12H), 2.34 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 7.20 - 7.25 (m, 2H)。

20

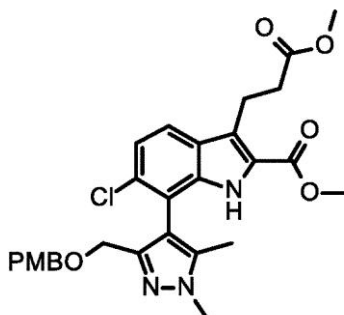
30

【0065】

40

中間体 5 : (±) - メチル 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 7 - (3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート

【化 5 0】



10

3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (中間体 4 、 3 . 3 0 k g 、 9 9 重量 % 、 8 . 7 8 m o l) 、 メチル 7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 2 、 3 . 2 0 k g 、 9 7 . 7 重量 % 、 8 . 3 5 m o l) 、 K_2CO_3 (1 . 6 0 k g 、 1 1 . 6 m o l) 及び 1 , 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (0 . 1 3 2 k g 、 0 . 2 0 3 m o l) を、 1 0 0 L の反応器に窒素下で投入した。次いで、反応器ヘッドスペースを排気し、窒素で 3 回再満たした。1 , 4 - ジオキサン (2 6 . 3 L) 及び水 (3 . 3 L) に、減圧下で 5 ~ 1 0 分間窒素を噴霧し、その後、これらを逐次的に加え、このように得られたスラリーを攪拌しながら 8 0 ° にて 5 時間加熱した。反応混合物を 2 0 ° に冷却し、一晩 (1 6 時間) 保持し、その後、MTBE (3 3 L) 及び水 (3 3 L) で希釈した。N - アセチルシステイン (0 . 1 6 5 k g 、 1 . 0 1 m o l) を加え、混合物を 1 5 分間攪拌した。下層は、沈降すると除去した。次いで、上層を、水 (3 0 L) 中の塩酸 (3 7 重量 % 、 2 . 7 L 、 3 3 m o l) 、次いで、水 (3 2 L) で逐次的に洗浄し、(±) - メチル 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 5 、 2 2 . 9 k g 、 1 9 . 1 重量 % 、 9 7 %) の MTBE 溶液を得た。

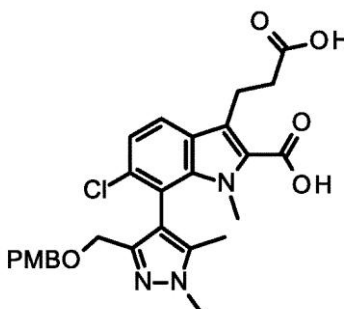
20

30

【 0 0 6 6 】

中間体 6 : (±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

【化 5 1】



40

(±) - メチル 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 5 、 2 2 . 9 4 k g 、 1 9 . 1 重量 % 、 8 . 1 2 m o l) の MTBE 溶液を、メルカプトプロピル官能化シリカをベースとするパラジウムスカベンジャー (Quadrasil (商標) MP 、 1 . 1 k g

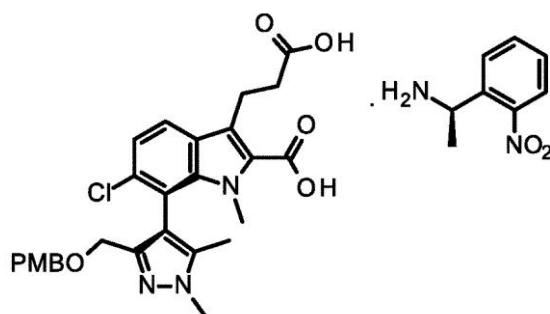
50

) 及びトルエン (4 4 L) と共に 2 0 にて 1 時間かき混ぜた。スラリーを濾過し、廃棄
 固体をトルエン (1 3 L) で洗浄した。合わせた濾液を、溶媒 (4 4 L) を 7 5 ~ 1 0 7
 にて留去することによって濃縮した。次いで、DMF - DMA (5 . 5 L、4 1 m o l)
) を 9 1 にて加えた。溶液を加熱還流し、概ね 1 0 8 にて 2 2 時間保持し、この間に
 4 ポーションの溶媒 (2 L、4 . 5 L、4 . 5 L 及び 4 . 4 L) を留去し (還流に達した
 直後、次いで、2 . 0 時間後、3 . 4 時間後及び 4 . 8 時間後)、次いで、5 5 に冷却
 した。水 (2 0 L) 中の NaCl (2 . 2 k g) 溶液を投入し、次いで、このように得ら
 れた二相性混合物を槽から取り出し、5 μ m のインラインフィルターを通して戻して濾過
 した。スクリーニングした混合物を 5 0 ~ 5 3 にて 1 0 分間かき混ぜ、次いで、沈降す
 ると、下層を除去した。次いで、MeOH (2 2 L) 及び NaOH 水溶液 (3 . 3 k g、
 5 0 重量%、4 1 m o l) の水 (1 8 L) 溶液を加え、このように得られた二相性混合物
 を 5 5 にて 3 時間かき混ぜた。沈降した後、層を別々の容器に取り出した。次いで、下
 層 (生成物を含有する) を反応器に戻し、5 5 にてかき混ぜた。次いで、水 (4 . 4 L)
) 中の酢酸 (4 . 6 k g、7 7 m o l) 溶液を、2 5 分に亘り徐々に加え、それに続いて
 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル)
 オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H -
 インドール - 2 - カルボン酸 (0 . 0 2 k g、0 . 0 4 m o l) 結晶化シードを加えた。
 混合物を 4 9 ~ 5 6 にて 2 時間保持し、2 0 に 2 時間に亘り冷却し、次いで、2
 0 にて 1 3 時間保持した。このように得られたスラリーを、吸引下で濾過した。水 (1
 1 L) を使用して、反応器及び濾過ケーキをすすぎ、次いで、これを、周囲温度にて 6 時
 間吸引を続けることによってフィルター上で部分的に乾燥させ、4 0 の真空オープンに
 おいて完全に乾燥させ、(\pm) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 -
 ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (中間体 6、3 . 7 8
 k g、9 9 . 0 重量%、8 6 %) を得た ; m / z (E S +)、[M + H] + = 5 2 6。1
 H NMR (5 0 0 M H z、DMSO - d₆、2 7) 2 . 0 1 (s、3 H)、2 . 5
 0 - 2 . 5 7 (m、2 H)、3 . 1 8 - 3 . 2 9 (m、2 H)、3 . 4 0 (s、3 H)、
 3 . 6 8 (s、3 H)、3 . 8 2 (s、3 H)、4 . 0 8 (d、1 H)、4 . 1 4 (d、
 1 H)、4 . 1 9 (d、1 H)、4 . 2 1 (d、1 H)、6 . 6 4 - 6 . 6 9 (m、2 H)、
 6 . 6 9 - 6 . 7 4 (m、2 H)、7 . 2 5 (d、1 H)、7 . 7 5 (d、1 H)、
 1 2 . 7 1 (b s、1 H)。

【 0 0 6 7 】

中間体 7 : (R_a) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 -
 メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (1 R) - 1 - (2 - ニトロフ
 ェニル) エタンアミン (1 : 1 塩)

【 化 5 2 】



NaOH (水中 5 0 重量%、0 . 9 5 L、1 8 m o l) を、撹拌した (\pm) - 3 - (2 -
 カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メ
 チル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インド

ール - 2 - カルボン酸 (中間体 6、9 . 3 8 k g、9 7 . 5 重量 %、1 7 . 4 m o l) 及び (1 R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン塩酸塩 (2 . 4 8 k g、9 1 重量 %、1 1 . 1 m o l) の水 (7 . 4 k g) 及びエタノール (6 4 L) スラリーに 2 0 にて加え、それに続いてエタノール (1 . 8 L) によるすすぎを行った。このように得られた溶液を 7 8 に加熱する一方で、生成物の自発的結晶化が開始した (4 1 にて又は 4 1 未満で)。7 8 へと加熱した後、スラリーを 6 3 へと 1 . 3 時間に亘り冷却すること、7 8 へと 0 . 6 時間に亘り再加熱すること、及び 1 0 分間保持する 3 サイクルを完了した。次いで、スラリーを、6 3 へと 1 . 2 時間に亘り、次いで、2 0 へと 1 . 6 時間に亘り冷却し、その後、2 0 にて一晩保持し、次いで、吸引下で濾過した。エタノール (1 8 L) を使用して、反応器及び濾過ケーキをすすいだ。良好に脱液化されると、濾過ケーキを反応器に戻した。 (この固体は典型的には、概ね 9 2 % e . e . の所望の二酸を有する)。水 (7 . 3 L) 及びエタノール (6 6 L) を投入し、反応器の内容物を撹拌しながら 7 8 に加熱した。このように得られたスラリーを 6 3 に 1 . 3 時間に亘り、次いで、2 0 に 1 . 6 時間に亘り冷却し、その後、2 0 にて一晩保持し、次いで、吸引下で濾過した。エタノール (1 8 L) を使用して、反応器及び濾過ケーキをすすいだ。濾過ケーキを 4 0 の真空オープンにおいて乾燥させ、 (R_a) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (1 R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン (1 : 1 塩) (中間体 7、5 . 2 3 k g、9 7 . 5 重量 %、9 9 . 0 % e . e .、7 . 3 6 m o l) を 4 2 . 3 % 収率で得た ; m / z (E S +)、[M + H]⁺ = 5 2 6 (酸)、1 6 7 (アミン)。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d₆ , 2 7) 1 . 4 9 (d , 3 H) , 2 . 0 0 (s , 3 H) , 2 . 6 1 (t , 2 H) , 3 . 1 0 - 3 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 3 8 (s , 3 H) , 3 . 6 8 (s , 3 H) , 4 . 1 1 (d , 1 H) , 4 . 1 4 (d , 1 H) , 4 . 1 7 (d , 1 H) , 4 . 2 2 (d , 1 H) , 4 . 6 6 (q , 1 H) , 6 . 6 7 - 6 . 7 2 (m , 2 H) , 6 . 7 5 - 6 . 8 0 (m , 2 H) , 7 . 1 8 (d , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 6 3 (d , 1 H) , 7 . 7 6 - 7 . 8 2 (m , 1 H) , 7 . 9 0 - 7 . 9 4 (m , 1 H) , 7 . 9 3 - 7 . 9 7 (m , 1 H) , 9 . 1 6 (b s , 3 H) .

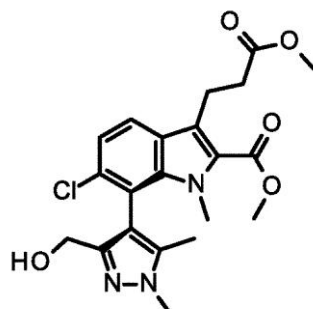
【 0 0 6 8 】

キラル純度分析 H P L C 法の詳細 : カラム = C h i r a l p a k A D - H (4 . 6 × 2 5 0 m m、5 μ m) ; 温度 = 2 5 ; 移動相 = 1 . 0 m L / 分で流れる 0 . 2 % T F A を含有する容量によって 7 0 : 3 0 のヘキサン : エタノール ; 2 5 4 n m での U V による検出 ; 注入容量 = 1 0 μ L (これは調節して、適切な検出限界を達成し得る) ; 保持時間、それぞれ、R_a 及び S_a エナンチオマーについて 4 . 8 分及び 1 3 . 7 分。

【 0 0 6 9 】

中間体 8 : (R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート

【 化 5 3 】

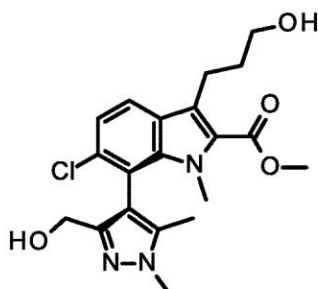


塩酸（37重量%、0.77L、9.2mol）を、撹拌した（Ra）-3-（2-カルボキシエチル）-6-クロロ-7-（3-（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸（1R）-1-（2-ニトロフェニル）エタンアミン（1:1塩）（中間体7、5.23kg、97.5重量%、7.36mol）のTHF（20.5L）及び水（20.5L）スラリーに45℃にて加えた。5分後、トルエン（41L）を加え、混合物を10分間撹拌した。下層を除去し、上層をトルエン（20.5L）で希釈し、溶媒（60L）を減圧下（590ミリバール）で48～92℃にて留去することによって濃縮した。DMF-DMA（3.45L、25.8mol）を、このように得られた混合物に90℃にて加え、溶液を得て、これを加熱還流し、8時間還流し（98℃）、次いで、49℃に冷却し、49℃にて16時間保持した。DMF-DMA（1.0L、7.5mol）を加え、混合物を100℃にてさらに3.6時間還流し、その後、50℃に冷却した。水（12.7L）を加え、混合物を15分間撹拌した。下層を除去した。MeOH（20L）を上層に加え、それに続いて、撹拌した溶液に塩化アセチル（2.15L、29.9mol）を10分間徐々に添加した。溶液を60℃にて21時間加熱し、次いで、容器に移した。トルエン（10L）、及び水（20.5L）中のK₂CO₃（2.56kg、18.4mol）を、空の反応器に投入し、混合物を55℃に加熱した。次いで、完了した反応溶液を反応器中へと20分に亘り徐々に加え戻し、それに続いてトルエン（10L）によるすすぎを行った。撹拌を55℃にてさらに10分後に停止し、沈降すると、下層を除去した。溶媒（21L）を減圧下（540ミリバール）で55～93℃にて留去することによって上層を濃縮した。溶液をヘプタン（10L）で50℃にて希釈し、次いで、（Ra）-メチル6-クロロ-7-（3-（ヒドロキシメチル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（3-メトキシ-3-オキソプロピル）-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート（16g、0.037mol）を添加した。結晶化を50℃にて1時間確立させた後、さらなるヘプタン（20L）を1時間に亘り徐々に加えた。次いで、スラリーを2時間に亘り20℃に冷却し、65時間撹拌し、その後、これを吸引下で濾過した。濾過ケーキをヘプタン（10L）で洗浄し、次いで、40℃の真空オーブンにおいて乾燥させ、（Ra）-メチル6-クロロ-7-（3-（ヒドロキシメチル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（3-メトキシ-3-オキソプロピル）-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート（中間体8、2.85kg、98重量%、87%）を得た；m/z（ES⁺）、[M+H]⁺=434。¹H-NMR（500MHz，DMSO-d₆，27℃）1.95（s，3H），2.57-2.64（m，2H），3.17-3.33（m，2H），3.44（s，3H），3.57（s，3H），3.79（s，3H），3.84（s，3H），4.13（dd，1H），4.23（dd，1H），4.72（dd，1H），7.26（d，1H），7.72（d，1H）。

【0070】

中間体9：（Ra）-メチル6-クロロ-7-（3-（ヒドロキシメチル）-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（3-ヒドロキシプロピル）-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート

【化54】



10

20

30

40

50

(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 8、2 . 2 5 k g、9 8 重量 %、5 . 0 8 m o l) を T H F (1 3 . 3 L) に溶解し、このように得られた溶液を - 4 5 に冷却した。次いで、D I B A H (ヘキサン中 2 0 . 3 重量 % ; 1 1 . 0 k g、1 5 . 7 m o l) を、- 4 1 にて又は - 4 1 未満で 1 . 1 時間に亘り加えた。反応混合物を概ね - 4 5 にてさらに 4 . 4 時間保持し、この時間の間に、1 . 4 時間後、2 . 8 時間後及び 3 . 7 時間後に、さらなる 3 ポーションの D I B A H (ヘキサン中 2 0 . 3 重量 % ; 1 . 3 2 k g、0 . 2 5 k g 及び 0 . 0 7 k g ; 1 . 8 8 m o l、0 . 3 6 m o l 及び 0 . 1 0 m o l) を加えた。次いで、I P A (2 . 2 L、2 9 m o l) を反応混合物に加え、その後、2 0 に 2 時間に亘り加熱し、その温度にて 2 . 5 時間保持した。

10

【 0 0 7 1 】

一方では、別の反応器において、酒石酸カリウムナトリウム四水和物 (6 . 4 7 k g、2 2 . 9 m o l) 及び水 (2 2 L) を投入した。2 0 での数分のかき混ぜの後、溶液が形成され、次いで、酢酸イソプロピル (2 2 L) を加えた。このように得られた二相性混合物を 5 0 に加熱した。

【 0 0 7 2 】

エステル還元反応混合物を、激しく攪拌されたタルトレート水溶液及び酢酸イソプロピル混合物に 5 0 にて 2 0 分に亘り移し、それに続いて T H F (1 . 5 L) によるすすぎを行った。5 0 での激しい攪拌を 1 . 9 時間続けた。下層を除去した。上層を水 (4 . 4 5 L) で洗浄し、次いで、取り出し、5 µ m のインラインフィルターを通して反応器へと戻して濾過し、それに続いて酢酸イソプロピル (1 . 1 L) によるライン洗浄を行った。溶媒 (3 2 L) を 5 8 ~ 7 4 (大気圧) にて留去し、次いで、2 0 に冷却することによって、溶液を濃縮した。溶液をより小さな槽に移し、それに続いて酢酸イソプロピル (1 . 1 L) によるライン洗浄を行い、次いで、さらなる溶媒 (1 5 L) を 7 3 ~ 8 5 (大気圧) にて留去することによってさらに濃縮した (概ね 9 L に)。次いで、攪拌した溶液を 7 0 に冷却し、(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (2 g、9 7 . 9 重量 %、5 m m o l) を添加し、1 時間に亘り 2 0 に冷却し、2 0 にて 2 4 時間保持した。このように得られたスラリーを吸引下で濾過した。濾過ケーキを酢酸イソプロピル (2 . 2 L) で洗浄し、次いで、4 0 の真空オーブン中で乾燥させ、(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 9、1 . 7 6 k g、9 8 . 0 重量 %、8 4 %) を得た ; m / z (E S +)、[M + H] ⁺ = 4 0 6。¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d₆、2 7) 1 . 6 8 - 1 . 7 7 (m、2 H)、1 . 9 6 (s、3 H)、2 . 9 3 - 3 . 0 5 (m、2 H)、3 . 4 3 (s、3 H)、3 . 4 2 - 3 . 4 8 (m、2 H)、3 . 8 0 (s、3 H)、3 . 8 4 (s、3 H)、4 . 1 4 (d d、1 H)、4 . 2 3 (d d、1 H)、4 . 4 8 (t、1 H)、4 . 7 1 (d d、1 H)、7 . 2 5 (d、1 H)、7 . 7 1 (d、1 H)。

20

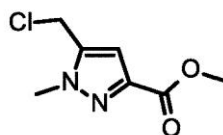
30

40

【 0 0 7 3 】

中間体 1 0 : メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 化 5 5 】



炭酸ナトリウム (2 . 1 4 k g、2 0 . 2 m o l) を、攪拌したジメチル 1 - メチル - 1

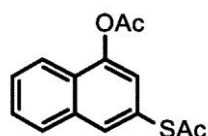
50

H - ピラゾール - 3 , 5 - ジカルボキシレート (7 . 9 5 k g 、 4 0 . 1 m o l) の M e O H (8 0 L) 溶液に 20 ± 5 にて加えた。スラリーを 0 . 5 時間攪拌し、次いで、濾過した。濾過ケーキを 2 - メチル T H F (1 6 L) で洗浄し、次いで、濾液を反応器に戻し、それに続いて 2 - メチル T H F (2 4 L) で行った。溶液を 15 ± 3 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (3 . 0 5 k g 、 8 0 . 7 m o l) を 1 0 ポーションで 15 ± 3 にて投入した。N a B H ₄ を加えた後、混合物を 18 ± 3 にて 2 時間攪拌した。次いで、これを、アセトン (1 6 . 4 k g 、 2 8 3 m o l) を 18 ± 3 にて徐々に投入することによってクエンチし、次いで、 20 ± 5 にて 1 時間攪拌した。次いで、H C l 水溶液 (3 7 重量%、約 8 . 6 K g 、 8 7 m o l) をゆっくりと加え、3 0 未満の温度を保ち、p H を 2 ~ 3 に調節し、次いで、混合物を 1 時間攪拌した。次いで、飽和 N a ₂ C O ₃ 水溶液 (約 4 L) をゆっくりと加え、p H を 5 ~ 6 に調節し、次いで、混合物を 3 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを D C M (1 6 L) で洗浄した。4 0 超に加熱せずに、減圧下での蒸留によって濾液を概ね 2 0 L に濃縮し、次いで、D C M (4 0 L) で希釈し、減圧下で溶媒 (概ね 4 0 L) を留去することによって再び濃縮した。D C M (8 0 L) 及び精製水 (3 2 L) を投入し、このように得られた混合物を少なくとも 1 0 分間攪拌した。下部 (有機) 相を集め、上部 (水) 相はさらなる D C M (ポーション毎に 4 0 L) で 4 回抽出した。4 0 未満での真空蒸留によって、合わせた有機相を概ね 2 0 L に濃縮した。D C M (8 0 L) を加え、溶媒 (概ね 4 0 L) を留去することによって溶液を再び濃縮した。次いで、このように得られたメチル 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート溶液を、D C M (8 0 L) で希釈し、 10 ± 5 に冷却し、そこで、温度を 1 5 未満に保つ一方で、塩化チオニル (4 . 8 0 k g 、 4 0 . 4 m o l) を徐々に加えた。次いで、混合物を 20 ± 5 にて 1 時間攪拌した。4 0 未満での真空蒸留によって、混合物を 2 0 L 以下に濃縮し、次いで、D C M (6 4 L) 及び精製水 (8 0 L) を加えた。相分離の後、下部 (有機) 相を、N a ₂ C O ₃ 水溶液 (9 重量%、ポーション毎に 8 0 L)、次いで、精製水 (8 0 L) で 2 回洗浄した。洗浄した有機相を、4 0 未満での真空蒸留によって概ね 1 4 L に濃縮した。ヘプタン (4 0 L) のゆっくりとした添加、次いで、4 5 未満での概ね 2 4 L への真空蒸留の 2 サイクルを、次いで完了した。さらなるヘプタン (4 0 L) をゆっくりと加え、このように得られたスラリーを 20 ± 5 にて少なくとも 0 . 5 時間攪拌し、その後、濾過した。濾過ケーキをヘプタン (8 . 0 L) で洗浄し、次いで、4 5 の真空オープンにおいて乾燥させ、メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 1 0 、 4 . 8 7 k g 、 6 4 %) を得た ; m / z (E S +) 、 [M + H] ⁺ = 1 8 9 . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃ , 2 7) 3 . 9 1 (s , 3 H) , 3 . 9 9 (s , 3 H) , 4 . 5 9 (s , 2 H) , 6 . 8 2 (s , 1 H) .

【 0 0 7 4 】

中間体 1 1 : 3 - (アセチルチオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート

【 化 5 6 】



M e C N (1 0 2 L) 、 4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - スルホン酸ナトリウム (1 7 . 0 0 k g 、 6 9 . 0 5 m o l) 、トリフェニルホスフィン (6 5 . 1 k g 、 2 4 8 m o l) 及びヨウ素 (1 4 . 0 k g 、 5 5 . 2 m o l) の攪拌した混合物を、 80 ± 5 にて 6 時間加熱した。混合物を冷却し、 0 ± 5 にて少なくとも 2 時間攪拌した。廃棄固体を濾別し、濾液 (大量のトリフェニルホスフィンオキシドをまた含有する) に溶解した粗 3 - メルカプトナフタレン - 1 - オールを得て、これを反応器に再投入し、それに続いて D M A P (0 . 8 4 k g 、 6 . 9 m o l) を再投入した。温度を 2 5 未満に保って、トリエチルアミン (2 1 . 0 k g 、 2 0 7 m o l) 、次いで、無水酢酸 (1 7 . 6 k g 、 1 7 3

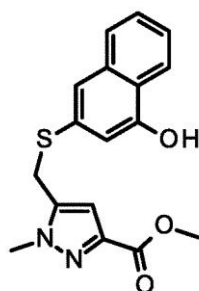
mol) を徐々に加えた。混合物を 15 ~ 20 にて 2 時間攪拌し、次いで、45 超に加熱せずに、減圧下で 85 L 未満まで蒸留した。DCM (85 L) を加え、次いで、40 超に加熱せずに、混合物を減圧下で 85 L 未満まで蒸留した。さらなる DCM (170 L) を加え、次いで、混合物を水 (170 L)、それに続いて NaCl 水溶液 (17 重量%、170 L) で洗浄した。下部有機相を、40 超に加熱せずに、減圧下で 51 L 未満まで蒸留した。次いで、MeOH (85 L) で溶液を希釈し、40 未満にて減圧下で 51 L 未満まで蒸留する 3 サイクルを完了し、粗 3 - (アセチルチオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 11、40.9 kg、31.3 重量%、49.2 mol) のメタノール性溶液を 71% 収率で得た。大量のトリフェニルホスフィンオキシドをまた含有する溶液を、中間体 12 の調製において直接使用した。

10

【0075】

中間体 12: メチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【化 57】



20

3 - (アセチルチオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 11、40.9 kg、メタノール中 31.3 重量%、49.2 mol)、メタノール (64 L) 及び K_2CO_3 (13.6 kg、98.4 mol) を、15 ~ 20 にて攪拌した。メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 10、7.40 kg、39.2 mol) を少しずつ加えたが、その間、温度を 25 未満に保った。次いで、スラリーを 20 ~ 25 にて 2 時間攪拌した。HPLC 分析に応じて、さらなる 4 ポーションのメチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 10、0.46 kg、ポーション毎に 2.4 mol) を投入し、各ポーションの後に 20 ~ 25 にて 1 時間攪拌した。精製水 (109 L) を 15 ~ 20 にて徐々に加え、このように得られた混合物を少なくとも 2 時間攪拌し、次いで、少なくとも 3 時間沈降させた。液体を管類によって除去し、沈降した粘着性固体を反応器に残し、これに、エタノール (25.5 L) を次いで加えた。混合物を 15 ± 5 にて少なくとも 1 時間攪拌し、その後、得られたスラリーを濾過した。濾過ケーキをエタノール (6.4 L) で洗浄し、次いで、45 ± 5 の真空オープンにおいて乾燥させ、メチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 12、13.05 kg、99.3 重量%、81%) を得た; m/z (ES+), $[M+H]^+ = 329$. 1H NMR (500 MHz, DMSO, 27 °C) 3.72 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.55 (bs, 1H).

30

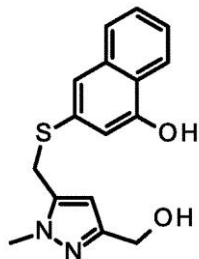
40

【0076】

中間体 13: 3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール

50

【化 5 8】

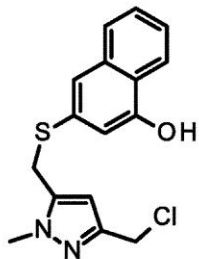


メチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 1 2 、 1 2 . 7 k g 、 9 9 . 3 重量 % 、 3 8 . 4 m o l) を、 3 0 ± 5 にて T H F (2 5 4 L) に溶解し、次いで、溶液を 1 5 ± 5 に冷却した。温度を 1 5 ± 5 にて保つ一方で、D I B A H (ヘキサン中 1 M 、 1 5 5 L 、 1 5 5 m o l) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を 2 0 ± 5 にて 0 . 5 時間攪拌し、H P L C によって分析し、次いで、塩酸水溶液 (4 M 、 1 1 4 L 、 4 5 6 m o l) 中に 5 ~ 2 0 にて徐々に移した。二相性混合物を、4 0 未満にて概ね 1 2 0 L 以下に真空蒸留した。このように得られたスラリーを 1 5 ± 5 に冷却し、次いで、濾過した。濾過ケーキを精製水 (2 5 L) で洗浄し、次いで、D C M (5 7 L) 及び T H F (6 . 4 L) と一緒に反応器に再投入した。混合物を少なくとも 1 0 時間 2 0 ± 5 にて攪拌した後、これを濾過した。濾過ケーキを D C M (2 5 L) で洗浄し、次いで、真空オープンにおいて 4 5 ± 5 にて乾燥させ、3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 1 3 、 1 0 . 4 5 k g 、 9 5 . 5 重量 % 、 8 7 %) を得た ; m / z (E S +) 、 [M + H] + = 3 0 1 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , 2 7) 3 . 7 7 (s , 3 H) , 4 . 2 8 (s , 2 H) , 4 . 3 7 (s , 2 H) , 4 . 8 7 (b s , 1 H) , 6 . 1 4 (s , 1 H) , 6 . 8 1 (d , 1 H) , 7 . 3 5 (d , 1 H) , 7 . 3 9 (d d d , 1 H) , 7 . 4 7 (d d d , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 7 5 (m , 1 H) , 8 . 0 3 - 8 . 0 6 (m , 1 H) , 1 0 . 3 4 (s , 1 H) .

【 0 0 7 7 】

中間体 1 4 : 3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール

【化 5 9】



メタンスルホニルクロリド (6 . 2 8 k g 、 5 4 . 8 m o l) は、温度を 1 0 未満に保つ一方で、3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 1 3 、 1 0 . 3 0 k g 、 9 5 . 5 重量 % 、 3 2 . 7 m o l) 、 無水塩化リチウム (2 . 9 1 k g 、 6 8 . 6 m o l) 及び D M F (5 1 . 5 L) の攪拌した混合物に徐々に加えた。混合物を 1 5 ~ 2 0 にて 2 時間攪拌した。次いで、E t O A c (1 5 5 L) 、それに続いて精製水 (1 5 5 L) を加え、混合物をよく混合した。下層を除去し、上層を N a C l 水溶液 (1 7 重量 % ; ポーション毎に 1 5 5 L) で 2 回洗浄した。次いで、上層を 3 5 未満にて 5 0 L 未満まで真空蒸留

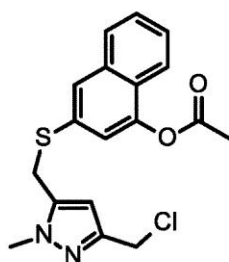
した。次いで、ヘプタン（１５５Ｌ）を３０±５ にてゆっくりと加え、その後、混合物を０～５ に冷却した。スラリーを少なくとも１時間撹拌した後、これを濾過した。濾過ケーキをヘプタン（１０．３Ｌ）で洗浄し、次いで、３０～３５ の真空オープンにおいて乾燥させ、３ - (((３ - (クロロメチル) - １ - メチル - １ H - ピラゾール - ５ - イル) メチル) チオ) ナフタレン - １ - オール (中間体 １ ４、 ９． ７ ２ k g、 ９ ５． ３ 重量 %、 ８ ９ %) を得た； m/z (ES^+)、 $[M+H]^+ = 319$ 。 1H NMR (５ ０ ０ MHz, $CDCl_3$, ２ ７) ３． ８ ０ (s, ３ H), ４． ０ ７ (s, ２ H), ４． ５ ０ (s, ２ H), ６． １ １ (s, １ H), ６． ７ ０ (d, １ H), ７． ３ ８ - ７． ４ ２ (m, １ H), ７． ４ ５ - ７． ５ ２ (m, ２ H), ７． ５ ２ (bs, １ H), ７． ６ ８ - ７． ７ ４ (m, １ H), ８． １ ６ - ８． ２ ０ (m, １ H) 。

10

【 ０ ０ ７ ８ 】

中間体 １ ５： ３ - (((３ - (クロロメチル) - １ - メチル - １ H - ピラゾール - ５ - イル) メチル) チオ) ナフタレン - １ - イルアセテート

【 化 ６ ０ 】



20

無水酢酸（３． ６ ５ k g、 ３ ５． ８ m o l ）は、温度を ２ ５ 未満に保つ一方で、３ - (((３ - (クロロメチル) - １ - メチル - １ H - ピラゾール - ５ - イル) メチル) チオ) ナフタレン - １ - オール (中間体 １ ４、 ９． ５ １ k g、 ９ ５． ３ 重量 %、 ２ ８． ４ m o l)、DMA P (３ ６ ０ g、 ２． ９ ５ m o l) 及び Me C N (９ ５ L) の撹拌した混合物に徐々に投入した。混合物を １ ５ ～ ２ ０ にて２時間撹拌した。次いで、Et O A c (９ ５ L)、それに続いて Na C l 水溶液 (１ ０ 重量 %、 ９ ５ L) を加えた。徹底的な混合の後、下層を除去した。上層をさらなる ２ ポーションの Na C l 水溶液 (１ ０ 重量 %、 ポーション毎に ９ ５ L) で洗浄し、次いで、４ ０ 未満にて ２ ９ L 未満まで真空蒸留し、次いで、MT B E (９ ５ L) を加える ３ サイクルを行った。混合物を ４ ０ 未満にて ４ ８ L 未満まで真空蒸留し、約 ２ ０ にて少なくとも１時間撹拌し、次いで、０～５ に冷却した。ヘプタン（９５Ｌ）をゆっくりと加え、スラリーを０～５ にて少なくとも１時間撹拌し、その後、濾過した。濾過ケーキをヘプタン（１７Ｌ）で洗浄し、次いで、３５～４０の真空オープンにおいて乾燥させ、３ - (((３ - (クロロメチル) - １ - メチル - １ H - ピラゾール - ５ - イル) メチル) チオ) ナフタレン - １ - イルアセテート (中間体 １ ５、 ８． ６ ７ k g、 ９ ６． １ 重量 %、 ８ １ %) を得た； m/z (ES^+)、 $[M+H]^+ = 361$ 。 1H NMR (５ ０ ０ MHz, $CDCl_3$, ２ ７) ２． ４ ６ (s, ３ H), ３． ８ ２ (s, ３ H), ４． １ １ (s, ２ H), ４． ４ ９ (s, ２ H), ６． １ ０ (s, １ H), ７． １ ９ (d, １ H), ７． ４ ８ - ７． ５ ５ (m, ２ H), ７． ６ ５ - ７． ６ ７ (m, １ H), ７． ７ ３ - ７． ７ ９ (m, １ H), ７． ７ ９ - ７． ８ ５ (m, １ H) 。

30

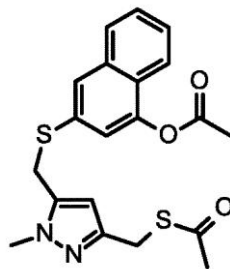
40

【 ０ ０ ７ ９ 】

中間体 １ ６： ３ - (((３ - ((アセチルチオ) メチル) - １ - メチル - １ H - ピラゾール - ５ - イル) メチル) チオ) ナフタレン - １ - イルアセテート

50

【化 6 1】



10

チオ酢酸カリウム (4.15 kg、36.3 mol) を、温度を 25 未満に保つ一方で、3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 15、8.62 kg、96.1 重量%、23.0 mol) 及び MeCN (86 L) の混合物に加えた。混合物を 15 ~ 20 にて 3 時間撹拌した。次いで、EtOAc (86 L)、それに続いて水 (86 L) を加えた。徹底的な混合の後、下層を除去した。上層を 2 ポーションの NaCl 水溶液 (15 重量%、ポーション毎に 86 L) で洗浄し、次いで、40 未満にて 29 L 未満まで真空蒸留し、次いで、MTBE (86 L × 3 及び最終サイクルで 60 L) を加える 4 サイクルを行った。混合物を 30 ~ 35 にて少なくとも 1 時間撹拌し、10 未満に冷却し、次いで、10 未満にて少なくとも 1 時間撹拌し、次いで、ヘプタン (86 L) をゆっくりと加えた。スラリーを 0 ~ 5 に冷却し、0 ~ 5 にて少なくとも 1 時間保持し、その後、濾過した。濾過ケーキをヘプタン (17 L) で洗浄し、次いで、35 ~ 40 の真空オープンにおいて乾燥させ、3 - (((3 - (アセチルチオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 16、8.44 kg、97 重量%、89%) を得た； m/z (ES⁺)、 $[M+H]^+ = 401$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) 2.28 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.90 (d, 1H)。

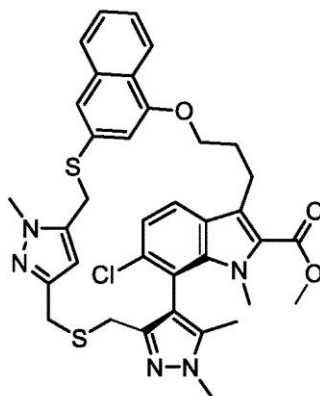
20

30

【0080】

中間体 17: (R_a) - (+) - メチル 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタシクロ [2.7.7.1.1.4, 7.0.1.1, 15.0.1.6, 21.0.2.0, 24.0.3.0, 3.5] オクタトリアコンタ - 1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボキシレート

【化 6 2】



40

メタンスルホン酸無水物 (1.20 kg、6.89 mol) の MeCN (2.5 L) 溶液

50

を、(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 9、1 . 1 9 k g、9 7 . 6 重量 %、2 . 8 6 m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 5 L、8 . 6 m o l) の T H F (8 . 7 L) 溶液に 0 ~ 3 0 にて 1 5 分に亘り加え、それに続いて M e C N (0 . 3 L) によるライン洗浄を行った。このように得られた溶液を 2 0 にて 5 時間かき混ぜ、その後、概ね - 5 に冷却した。一方では、それを M e C N (1 3 L) に 3 0 未満にて少しずつ添加する (ポーション毎に 0 . 2 5 k g) ことによって、L i I (1 . 5 3 k g、1 1 . 4 m o l) 溶液を調製した。L i I 溶液を、メシル化反応混合物に概ね - 5 にて 2 0 分に亘り徐々に加え、それに続いて M e C N (1 . 2 L) によるライン洗浄を行った。このように得られたスラリーを 5 に温め、その温度にて 5 時間攪拌し、その後、概ね - 1 5 に冷却し、1 6 時間保持した。トルエン (5 . 8 L)、水 (1 1 . 6 L)、次いで、塩酸 (3 7 重量 %、0 . 2 3 L、2 . 8 m o l) の水 (1 . 1 L) 溶液を逐次的に加え、それに続いて水 (0 . 1 2 L) によるライン洗浄を行った。反応混合物の温度は、添加の間ずっと - 9 又は - 9 未満のままであった。下層を除去し、水 (1 1 . 6 L) を上層に加え、このように得られた混合物をかき混ぜ、0 に加熱した。下層を除去し、上層を水 (洗浄毎に 1 1 . 6 L) で概ね 0 にてさらに 2 回洗浄し、よく混合し、その後、毎回、下層を沈降させ、除去した。次いで、反応器中に残存する洗浄した溶液を、減圧下 (2 1 0 ~ 2 5 0 ミリバール、3 0 ~ 5 2) で溶媒 (8 L) を留去することによって濃縮し、その後、M e C N (2 . 9 L) で希釈し、溶液を徹底的に脱気するために、5 0 0 ミリバールにて 3 0 分間還流した。次いで、これを冷却し、0 にて 6 9 時間 (週末に亘り) 保持し、その後、長期の保持の間に空気侵入がある場合は、窒素下での減圧還流を繰り返した。メチル 6 - クロロ - 7 - [3 - (ヨードメチル) - 1 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - メチル - 3 - (3 - メチルスルホニルオキシプロピル) インドール - 2 - カルボキシレートのこの溶液を、次いで、- 1 4 に冷却した。

【 0 0 8 1 】

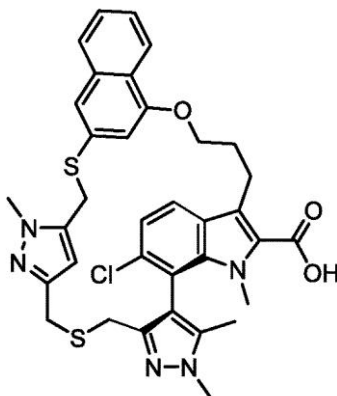
並行して、3 - ((3 - ((アセチルチオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 1 6、1 . 4 0 k g、9 7 . 8 重量 %、3 . 4 2 m o l) 及び M e O H (7 . 2 5 L) の混合物を加熱還流し、窒素下で 3 0 分間還流を保持し、その後、0 に冷却した。次いで、メタノール性ナトリウムメトキシド (2 5 重量 %、1 . 6 L、7 . 0 m o l) を徐々に 1 0 分に亘り加え、その後、このように得られた溶液を 2 0 に温め、そこで 1 . 7 時間保持した。この溶液の 1 ポーション (概ね 0 . 3 5 M ; 6 . 6 L、概ね 2 . 3 m o l) を、上記からのメチル 6 - クロロ - 7 - [3 - (ヨードメチル) - 1 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - メチル - 3 - (3 - メチルスルホニルオキシプロピル) インドール - 2 - カルボキシレートの溶液に概ね - 1 5 にて 2 0 分に亘り徐々に加えた。このように得られた混合物を、- 1 0 にて 1 . 4 時間保持した。二ナトリウム 3 - ((1 - メチル - 3 - (スルフィドメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オレート溶液の別のポーション (概ね 0 . 3 5 M ; 1 . 5 L、概ね 0 . 5 3 m o l) を加え、その後、反応混合物を - 1 0 にて 1 8 時間保持した。混合物を 2 0 に温め、反応槽から取り出し、それに続いて M e O H (0 . 6 L) によるすすぎを行った。D M S O を投入し、これを攪拌しながら 1 0 0 に加熱した。次いで、中間体溶液 (概ね 1 5 L) を反応器中に 2 . 8 時間に亘り 1 0 0 にてポンプで戻し、それに続いて D M S O (0 . 6 L) によるすすぎを行った。反応混合物を 1 0 0 にて 0 . 8 時間保持し、次いで、6 0 をほんの少し下回ってこれを冷却した後、トルエン (2 9 L) 及び水 (5 . 8 L) を加えた。混合物の温度を 5 0 に調節し、次いで、N a O H 水溶液 (5 0 重量 %、1 6 0 g、2 . 0 2 m o l) 及び水 (0 . 9 L) の混合物を加え、それに続いて水 (0 . 1 2 L) によるすすぎを行った。1 0 分後、下層を除去した。上層を N a C l (1 . 7 4 k g) の水 (1 8 . 6 L) 溶液で 5 3 にて洗浄し、次いで、1 6 0 ミリバール及び 8 5 のジャケット温度にて溶媒 (6 L) を留去することによって濃縮し、粗生成物のトルエン溶液 (1

9.2 kg、6.1重量%、1.7 mol)を得た。これを、同じ手順に従うことによって(R_a)-メチル6-クロロ-7-(3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体9、1.19 kg、98.0重量%、2.87 mol)から調製した別のこのような溶液(18.6 kg、5.7重量%、1.5 mol)と合わせた。合わせた溶液を、トルエン及びエタノールの混合物(概ねの容量比、93%のトルエン：7%のエタノール)で溶出するKromasil(登録商標)シリカ(3.0 kg、10 µmの粒径、60 の孔径)の圧縮カラム(20 cmの直径×22 cmの長さ)上のクロマトグラフィーによって少しずつ精製した(ポーション毎に0.84 L、51ポーション)。蒸留が止まるまで、生成物画分を2部で減圧下にて50 で蒸発させ、生成物(91 g及び2.40 kg)を泡として得た。バッチをDMSO(148 g及び3.22 kg)に溶解し、(R_a)-(+) -メチル17-クロロ-5,13,14,22-テトラメチル-28-オキサ-2,9-ジチア-5,6,12,13,22-ペンタアザヘプタシクロ[2.7.1.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]オクタトリアコンタ-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-トリデカエン-23-カルボキシレート(中間体17、239 g、32.2重量%、0.112 mol及び5.63 kg、37.9重量%、3.11 mol)のDMSO溶液を合わせた56%収率で得た；m/z (ES⁺)、[M+H]⁺ = 686。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) 1.97 (s, 3H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 2.89 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.77 - 3.83 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (td, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.39 - 7.40 (m, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.71 - 7.74 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.08 - 8.12 (m, 1H)。

【0082】

化合物1：(R_a)-(+) -17-クロロ-5,13,14,22-テトラメチル-28-オキサ-2,9-ジチア-5,6,12,13,22-ペンタアザヘプタシクロ[2.7.1.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]オクタトリアコンタ-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-トリデカエン-23-カルボン酸

【化63】



(R_a)-(+) -メチル17-クロロ-5,13,14,22-テトラメチル-28-オキサ-2,9-ジチア-5,6,12,13,22-ペンタアザヘプタシクロ[2.7.1.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]オクタ

トリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボキシレート (中間体 1 7 、 5 7 . 3 重量 % の D M S O を含有する D M S O 中 3 7 . 9 重量 % ; 2 . 8 1 k g 、 1 . 5 5 m o l) 、 D M S O (2 . 8 1 k g) 及びエタノール (1 . 6 8 k g) を 2 0 L の反応器に投入し、溶液を攪拌しながら 5 0 に加熱した。NaOH (水中 5 0 重量 % ; 1 8 6 g 、 2 . 3 3 m o l) を次いで加え、それに続いて水 (2 6 7 m L) によるライン洗浄を行った。1 . 5 時間後、酢酸 (2 6 7 m L 、 4 . 6 6 m o l) を加えた。次いで、エタノール水溶液 (3 4 . 5 重量 % ; 3 . 0 L) 、それに続いてフォーム A (R_a) - (+) - 1 7 - クロロ - 5 , 1 3 , 1 4 , 2 2 - テトラメチル - 2 8 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 2 2 - ペンタアザヘプタシクロ [2 7 . 7 . 1 . 1 4 , 7 . 0 1 1 , 1 5 . 0 1 6 , 2 1 . 0 2 0 , 2 4 . 0 3 0 , 3 5] オクタトリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボン酸一水和物 (0 . 8 g 、 0 . 0 0 1 m o l) 結晶化シードを加えた。混合物を 5 0 にて 4 . 5 時間かき混ぜ、次いで、さらなる 2 ポーション (4 . 2 L 及び 1 . 3 L) のエタノール水溶液 (3 4 . 5 重量 %) を (それぞれ、4 . 1 時間及び 0 . 7 時間に亘り) 徐々に加えた。スラリーを 2 時間に亘り 2 0 に冷却し、2 0 にて 1 7 時間保持した。スラリーを吸引下で濾過し、濾過ケーキをエタノール水溶液 (3 4 . 5 重量 % ; 洗浄毎に 2 . 7 L) で 2 回洗浄し、その後、4 0 の真空オープンにおいて乾燥させ、フォーム A (R_a) - (+) - 1 7 - クロロ - 5 , 1 3 , 1 4 , 2 2 - テトラメチル - 2 8 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 2 2 - ペンタアザヘプタシクロ [2 7 . 7 . 1 . 1 4 , 7 . 0 1 1 , 1 5 . 0 1 6 , 2 1 . 0 2 0 , 2 4 . 0 3 0 , 3 5] オクタトリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボン酸一水和物 (化合物 1 、 1 . 0 1 k g 、 9 9 . 4 重量 % 、 9 9 . 9 % e . e . 、 9 4 %) を得た ; m / z (E S +) 、 [M + H] ⁺ = 6 7 2 。 ¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d₆ , 2 7) 1 . 9 6 (s , 3 H) , 2 . 1 6 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 2 . 3 0 - 2 . 4 2 (m , 1 H) , 2 . 8 8 (d , 1 H) , 3 . 0 6 (d d d , 1 H) , 3 . 1 2 (d , 1 H) , 3 . 1 8 (d , 1 H) , 3 . 4 2 (d , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 4 8 (m , 1 H) , 3 . 5 1 (s , 3 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 3 . 8 4 (t d , 1 H) , 4 . 0 9 (t d , 1 H) , 4 . 2 5 (d , 1 H) , 4 . 2 8 (d , 1 H) , 4 . 7 5 (s , 1 H) , 6 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 1 3 (d , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 8 4 (d , 1 H) , 8 . 0 7 - 8 . 1 3 (m , 1 H) , 1 3 . 3 6 (b s , 1 H) .

【 0 0 8 3 】

キラル純度分析 H P L C 法の詳細 : カラム = C h i r a l P a k I E - 3 、 3 μ m 、 4 . 6 × 2 5 0 m m ; 温度 = 4 0 ; 移動相 = 0 . 8 m L / 分で流れる 0 . 1 % T F A を含有する容量によって 5 0 : 5 0 のエタノール : ヘキサン ; 3 0 5 n m での U V による検出 ; 注入容量 = 1 0 μ L (これは調節して、適切な検出限界を達成し得る) ; 保持時間、それぞれ、R_a 及び S_a エナンチオマーについて 8 . 5 分及び 1 1 . 5 分。

【 0 0 8 4 】

フォーム A の X R P D を図 1 に示し、結果を下記で表形式にする (表 1) 。

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

【表 1】

表 2. フォーム A についての XRPD ピーク

角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)	強度 (%)
18.2	100.0
12.5	87.7
14.4	82.7
8.4	75.8
17.2	70.4
26.8	64.4
10.7	59.0
27.7	55.9
30.2	45.6
23.0	42.0
20.5	40.5
19.2	39.4
7.0	35.9
25.0	35.3
17.6	34.5
23.7	34.4
19.8	33.4
24.5	31.8
22.0	30.9
20.9	30.8
24.2	28.8
37.6	27.1
31.5	26.9
22.3	26.5
13.9	25.3
13.7	23.9
29.0	23.9
34.5	22.9
26.3	21.3
13.1	20.8
29.4	20.7
15.6	19.8
36.9	17.9
15.1	17.9
36.4	16.7
32.8	16.6
38.2	16.2
28.6	16.1
35.5	14.9

【0086】

DSC分析は、フォーム A が、約 121 の開始及び約 158 のピークを伴う脱溶媒和の吸熱事象、それに続く約 181 の開始及び約 194 のピークを伴う溶融 / 分解の吸熱事象を有することを示した。TGAは、フォーム A が、約 25 から約 160 の加熱によって約 4.0 % の質量損失を示すことを示した。フォーム A の代表的な DSC / TGA サーマグラムを、図 2 に示す。

【0087】

単結晶構造分析は、フォーム A が一水和物形態であることを確認した。結晶学的データ：空間群単斜晶系 P2(1)、単位格子寸法：a = 13.83(3)、b = 7.578(

14)、 $c = 33.57(6)$ 、 $\beta = 90.23(2)^\circ$ 、 $V = 3518(12)$ Å³。

【0088】

X線粉末回折(XRPD)分析

XRPD分析を、Bruker AXS Inc(商標)(Madison, Wisconsin)から市販されているBruker D4回折計を使用して行った。XRPDスペクトルは、シリコン単結晶ウエハマウント(例えば、Brukerケイ素ゼロバックグラウンドX線回折試料保持器)上での分析のために材料の試料(概ね20mg)を乗せ、顕微鏡用スライドを用いて試料を薄層へと広げることによって得た。試料を毎分30回転数で回転させ(計数統計を改善するため)、1.5406オングストローム(すなわち、約1.54オングストローム)の波長を伴う40kV及び40mAで作動する銅ロングファインフォーカス管によって生じるX線で照射した。試料を、シータ-シータモードで2度~40度の範囲の2シータに亘って、0.02度2シータ増分当たり1秒間曝露させた(連続スキャンモード)。操作時間は、31分41秒であった。

10

【0089】

XRPD2値は、合理的な範囲、例えば、 $\pm 0.2^\circ$ の範囲で変化し得、そのXRPD強度は、例えば、好ましい配向を含めた種々の理由によって本質的に同じ結晶形態について測定したとき変化し得る。XRPDの原理は、公開資料、例えば、Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; 及び Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New Yorkに記載されている。

20

【0090】

DSC分析

DSC分析は、TA INSTRUMENTS(登録商標)(New Castle, Delaware)から入手可能であるQ SERIES(商標)Q1000DSC熱量計を使用して、標準的な方法によって調製した試料上で行った。試料(概ね2mg)をアルミニウム試料パン中に秤量し、DSCに移した。機器を50mL/分での窒素でパージし、データは、約10/分の動的加熱速度を使用して約22~300で集めた。熱データは、標準的なソフトウェア、例えば、TA INSTRUMENTS(登録商標)からのUniversal v. 4.5Aを使用して分析した。

30

【0091】

熱重量測定分析(TGA)

TGAは、TA Instruments INSTRUMENTS(登録商標)(New Castle, Delaware)から入手可能であるQ SERIES(商標)Q5000熱重量測定分析器を使用して、標準的な方法によって調製した試料上で行った。試料(概ね5mg)を、アルミニウム試料パン中に入れ、TGA炉に移した。機器を50mL/分での窒素でパージし、データは、10/分の動的加熱速度を使用して25~300で集めた。熱データは、標準的なソフトウェア、例えば、TA INSTRUMENTS(登録商標)からのUniversal v. 4.5Aを使用して分析した。

40

【0092】

実施例1：化合物1のIn vitroでの活性

カスパーゼ活性アッセイ：これは、Mcl-1阻害剤による6時間の処理の後の、MOLP-8(多発性骨髄腫)、KMS-12-BM(多発性骨髄腫)、MV4;11(急性骨髄性白血病)、及びNCI-H23(非小細胞肺癌)細胞におけるアポトーシスの誘発を測定する細胞アッセイである。1日目に、3000個(MOLP-8、KMS-12-BM、MV4;11)又は1250個(NCI-H23)の細胞/ウェルを、384ウェ

50

ルホホワイトマイクロプレートにおいて50 μ Lの成長培地(MV4; 11についてIMDM + 10% FBS + 2 mMのL-Glu、及びその他の全てについてRPMI - 1640 + 10% FBS + 2 mMのL-Glu)を添加し、一晩インキュベートした(37、5% CO₂、80% RH)。2日目に、ECHO音響液体ハンドラーを使用して、細胞を化合物Iで処理した(10ポイントハーフログ段階希釈、31.5 μ Mの最高濃度、0.3%最終DMSO濃度)。6時間のインキュベーション(37、5% CO₂、80% RH)後、25 μ Lのカスパーゼ-Glo3/7試薬(Promega)を各ウェルに加え、プレートを光から保護して、室温にて30分間インキュベートした。100 msの積分時間を伴うInfinite M200マイクロプレートリーダー(Tecan)を使用してルミネセンスを記録した。EC₅₀値は、GeneData分析ソフトウェアを使用し

10

【0093】

【表2】

表 2. *in vitro* でのカスパーゼ活性アッセイからの結果

細胞系	化合物 I カスパーゼ活性, EC ₅₀ (nM)
MOLP-8	30
KMS-12-BM	43
MV4;11	20
NCI-H23	193

20

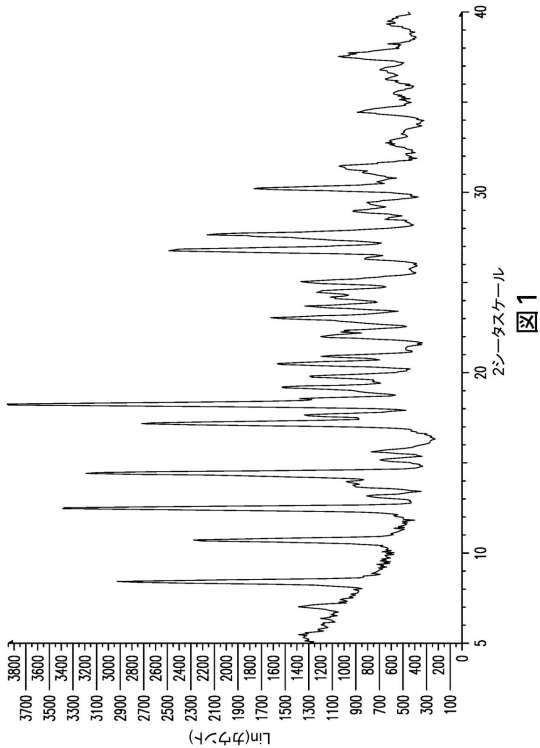
30

40

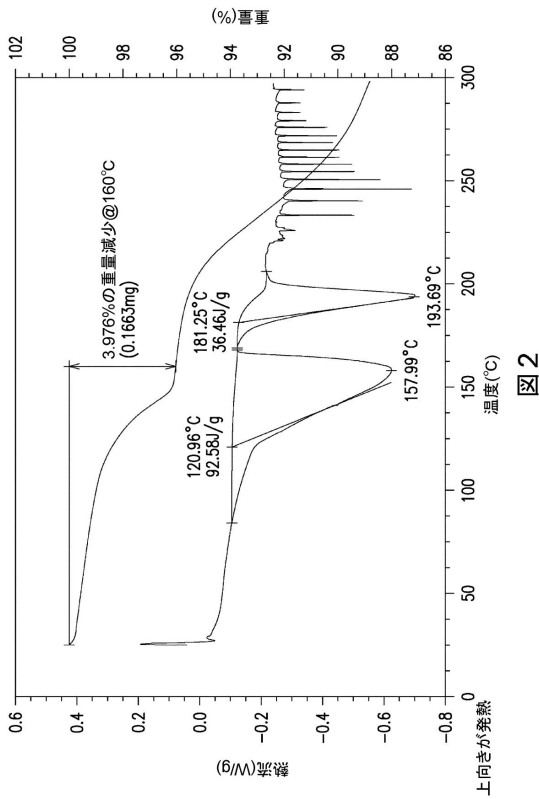
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

 フロントページの続き

- (72)発明者 サイモン・ハーディ
英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ
- (72)発明者 アンドリュー・スターク
英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ
- (72)発明者 アレクサンダー・ハード
アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州ウォルサム、ゲイトハウス・ドライブ 3 5 番、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ボストン
- (72)発明者 チン・イエ
アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州ウォルサム、ゲイトハウス・ドライブ 3 5 番、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ボストン
- (72)発明者 ジェン・シャオラン
アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州ウォルサム、ゲイトハウス・ドライブ 3 5 番、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ボストン
- (72)発明者 カティ・フェラル
オランダ 9 7 4 7 アーテ・フローニンゲン、カディク 3 番、シンコム・ベスローテン・フェンノートシャップ
- (72)発明者 ヤン・クーク
オランダ 9 7 4 7 アーテ・フローニンゲン、カディク 3 番、シンコム・ベスローテン・フェンノートシャップ
- (72)発明者 デバシス・ハズラ
アメリカ合衆国 4 0 2 0 2 ケンタッキー州ルイスビル、イースト・ジェファーソン・ストリート 2 0 1 番、スウィート・ナンバー 3 0 4、ファーマロン・インコーポレイテッド
- 審査官 高森 ひとみ
- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 1 0 6 7 3 1 (U S , A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 C
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)